

Aktuelles Update

# Behandlung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML)

**Die Behandlungsoptionen der Philadelphia-Chromosom-positiven, BCR-ABL1+ chronischen myeloischen Leukämie (Ph+CML) wurden in den letzten Jahren durch die Etablierung der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) stark erweitert. Als State-of-the-Art der first-line Therapie gelten Imatinib, Dasatinib sowie Nilotinib. In der second-line Behandlung sind seit kurzem die TKI Ponatinib und Bosutinib als eine weitere Option verfügbar.**

In der IRIS-Studie belegte Imatinib als erster TKI eine gute Wirksamkeit und Sicherheit: Nach 18 Monaten konnte bei 87,1% der Patienten ein gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR) und bei 76,2% ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR) im Vergleich zu 34,7% und 14,5% in der Interferon-alpha-Gruppe beobachtet werden (1). Eine Progression der Krankheit in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise blieb bei 96,7% aller Patienten aus, wogegen dies in der Vergleichsgruppe bei 91,5% der Fall war. Die Studie evaluierte im Weiteren eine gute Verträglichkeit von Imatinib. In einem Follow-Up nach 8 Jahren trat bei 83% der Imatinib-Patienten ein CCyR auf (2). Jedoch waren nur noch 55% der Patienten unter der ursprünglichen Therapie, primär aufgrund ungenügender Wirksamkeit, Wirkungsverlust oder Unverträglichkeit. Wirkungsverlust und ungenügende Wirksamkeit aufgrund einer Resistenzbildung sind häufig auf eine Mutation im BCR-ABL1 zurückzuführen. Diese kann in 40 bis 50% aller Patienten, die nicht oder nicht mehr auf Imatinib ansprechen, bestimmt werden (3–6). Um den Konsequenzen der Resistenz-Entwicklung entgegenzuwirken, wurden die so genannten Zweit-Generationen TKI Dasatinib und Nilotinib entwickelt.

## Second-Generation TKI

Dasatinib inhibiert ABL, SRC, PDGFR und KIT während Nilotinib eine spezifischere Wirkung auf BCR-ABL besitzt und wie Imatinib die Tyrosinkinasen PDGFR und KIT inhibiert (7). Beide TKI weisen im Vergleich zu Imatinib eine verbesserte Wirksamkeit auf:

In der DASISION-Studie erreichten 78% der Patienten unter Dasatinib und 70% unter Imatinib nach 24 Monaten ein CCyR (8). 57% der Dasatinib-Patienten und 41% der Imatinib-Patienten zeigten eine MMR (major molecular response) (8). 2,3% der mit Dasatinib

und 3,5% der mit Imatinib behandelten Patienten erlitten eine Krankheitsprogression in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise (8).

In der ENESTnd-Studie (9) wurde nach 24 Monaten bei 71% der Nilotinib-Patienten und bei 44% der Imatinib-Patienten eine MMR festgestellt (9). Eine Progression der Krankheit zeigte sich bei 0,7% der Patienten unter Nilotinib und bei 4,2% unter Imatinib (9).

Eine der häufigsten unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit Dasatinib waren Wassereinlagerungen, Muskelschmerzen, Durchfall, Pleuraerguss und Thrombozytopenie. Bei Nilotinib wurden Kopfschmerzen, Juckreiz, Rash sowie Bilirubin- und Glukoseerhöhung als häufigste Nebenwirkungen beobachtet (8,9).

## Neue second-Generation TKI

Seit Kurzem empfehlen die Leitlinien zwei weitere TKI, Ponatinib und Bosutinib, zur second-line Behandlung von CML (10, 11).

### Ponatinib

Ponatinib wird bei erwachsenen Patienten mit Ph+CML (in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise) oder mit Ph+ ALL (akuter lymphatischer Leukämie), bei denen eine T315I-Mutation vorliegt oder bei denen eine Behandlung mit anderen c-ABL-TKI nicht in Frage kommt, empfohlen. Ponatinib ist ein Inhibitor von ABL, SRC, VEGFR, PDGFR, EPH und FGFR. In der Phase-II-Studie PACE konnte bei 56% der Ponatinib-Patienten (n=267) mit CML oder ALL, nach Therapieversagen unter Nilotinib und Dasatinib bzw. entsprechender Unverträglichkeit oder einer BCR-ABL T351-Mutation ein MCyR gezeigt werden (12).

46% der Patienten erreichten ein CCyR und 34% ein MMR (12). Thrombozytopenie, Rash, trockene Haut und Bauchschmerzen wurden dabei als häufigste unerwünschte Wirkungen unter Ponatinib erfasst (12). Schwer-

wiegende arteriell-thrombotische Ereignisse traten bei 9% der mit Ponatinib behandelten Patienten auf. Ein Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen erfolgte bei 12% der Patienten (10–12).

Im Rahmen der randomisierten Phase-III-Studie EPIC sollte die Wirksamkeit von Ponatinib im Vergleich zu Imatinib in bislang unbehandelten CML-Patienten untersucht werden (13). Diese Studie wurde frühzeitig aufgrund gehäufte arterieller Thrombosen unter Ponatinib eingestellt (13).

### Bosutinib

Bosutinib, ein dualer SRC/ABL-Inhibitor, zeigt in vitro eine höhere inhibitorische Wirksamkeit gegen BCR-ABL als Imatinib (14). Im Gegensatz zu den anderen zugelassenen TKI inhibiert Bosutinib jedoch PDGF-Rezeptoren und c-KIT nicht. Die Indikation von Bosutinib erstreckt sich auf die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Ph+ CML in der chronischen, in der akzelerierten Phase sowie in der Blastenkrise, nach Vorbehandlung mit einem oder mehreren c-ABL-TKI, wenn eine Behandlung mit Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib nicht in Frage kommt (14).

In einer Phase-I/II-Studie konnte nach 24 Wochen bei 31% der mit Imatinib vorbehandelten Patienten unter Bosutinib eine MCyR gezeigt werden (14). Im Follow-Up nach 24,2 Monaten wurde bei 86% eine komplette hämatologische Remission (CCyR) und bei 53% ein MCyR (41% komplett) verzeichnet (15). Das progressionsfreie Überleben lag bei 79% und das Gesamtüberleben bei 92%. Von den Patienten, die Imatinib und mindestens einen weiteren TKI (Nilotinib und/oder Dasatinib) erhielten, erreichten 32% eine MCyR (15). Das Gesamtüberleben lag bei diesen Patienten nach zwei Jahren bei 83% (15). Eine Progression der Krankheit zur akzelerierten Phase oder Blastenkrise erfolgte nur bei 4% aller Patienten (15). Als häufigste nicht hämatologische Grad-1/2-Toxizitäten wurden gastrointestinale Nebenwirkungen (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen) verzeichnet (15–17). Innerhalb von 3 bis 4 Wochen konnte ein Rückgang dieser gastrointestinalen Neben-

## Sicherheit und Wirksamkeit von Bosutinib in CML-Patienten Wirksamkeit und Sicherheit

Cortes et. al., 2011

### Gesamte Studie (n = 288)

#### Primärer Endpunkt

Nach 24 Wochen → 31% MCyR (95% CI, 26-37%)  
Zeit bis zum MCyR = 12.3 Wochen  
53% MCyR  
41% CCyR  
41% MMR  
34% CMR

#### Sekundäre Endpunkte

Nach 1 Jahr → 91% PFS und 97% OS  
Nach 2 Jahren → 79% PFS und 92% OS

### Imatinib-resistente Patienten (n = 200)

#### Primärer Endpunkt

Nach 24 Wochen → 33% MCyR (95% CI, 27-40%)  
Zeit bis zum MCyR = 13.1 Wochen  
64% MMR  
49% CMR

#### Sekundäre Endpunkte

Nach 1 Jahr → 89% PFS  
Nach 2 Jahren → 73% PFS und 89% OS

### Sicherheit (n = 288)

Nicht-hämatologische Nebenwirkungen  
84% Diarrhöe, 44% Übelkeit, 44% Hautausschlag, 35% Erbrechen, 5% kardiologische NW  
Hämatologische Nebenwirkungen  
66% Thrombozytopenie (24% Grade 3/4), 40% Neutropenie (18% Grade 3/4), 90% Anämie (13% Grade 3/4)  
Weitere Nebenwirkungen  
59% ALT (10% Grade 3/4), 49% AST (5% Grade 3/4)

### Imatinib-intolerante Patienten (n = 80)

#### Primärer Endpunkt

Nach 24 Wochen → 27% MCyR (95% CI, 18-38%)  
Zeit bis zum MCyR = 12.1 Wochen  
65% MMR  
61% CMR

#### Sekundäre Endpunkte

Nach 1 Jahr → 95% PFS  
Nach 2 Jahren → 95% PFS und 98% OS

## 48-Monate Follow-Up

Brümmendorf et. al., 2013

### Gesamte Studie (n = 285)

59% MCyR  
49% CCyR  
86% CHR  
19% Tod aufgrund Progression nach 4 Jahren  
91% OS nach 2 Jahren

### Imatinib-resistente Patienten (n = 195)

58% MCyR  
48% CCyR  
22% verstarben aufgrund Krankheitsprogression nach 4 Jahren  
88% OS nach 2 Jahren

### Imatinib-intolerante Patienten (n = 90)

60% MCyR  
52% CCyR  
10% verstarben aufgrund Krankheitsprogression nach 4 Jahren  
98% OS nach 2 Jahren

## Bosutinib in der Dritt- und Viertlinientherapie

Khoury et. al., 2012

118 Patienten → vorherige Behandlung mit Imatinib gefolgt von Dasatinib und/oder Nilotinib  
32% MCyR  
24% CCyR  
73% CHR  
Nach 2 Jahren → 73% PFS und 83% OS

wirkungen beobachtet werden (16,17). Im Weiteren wurden Rash (9%) und Diarrhö (8%) Grad 3/4 beobachtet (16, 17). Zu den häufigsten hämatologischen Nebenwirkungen zählten Thrombozytopenie, Neutropenie und Anämie (16, 17).

Die Wirksamkeit von Bosutinib wurde durch Daten, die am ASH 2013 präsentiert wurden, bestätigt: Das 48-Monate-Follow-Up zeigte ein CHR von 86% und eine MCyR von 59% (17). Ein weiteres 36-Monate-Follow-Up evaluierte ein CHR bei 71% der Patienten, die mit Imatinib und einem weiteren TKI vorbehandelt waren (18). Eine MCyR konnte bei 40% der Patienten und einem CCyR bei 32% der Patienten beobachtet werden (18).

### Fazit

Die Behandlungsoptionen von CML werden kontinuierlich durch Neuentdeckungen und -entwicklungen erweitert. In der second-line Therapie stehen mit Bosutinib und Ponatinib neue Optionen zur Verfügung.

Die Wahl der besten Therapieoption für den einzelnen Patienten in einem spezifischen Krankheitsstadium erfolgt basierend auf der Evaluierung von Mutationen, bestehender Vorerkrankungen und dem Nebenwirkungsprofil der einzelnen Substanzen.

### Literatur:

- O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
- Deininger M. International Randomized Study of Interferon Vs ST1571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. In: ASH Annual Meeting; 2009.
- Gorre ME, Ellwood-Yen K, Chiosis G, Rosen N, Sawyers CL. BCR-ABL point mutants isolated from patients with imatinib mesylate-resistant chronic myeloid leukemia remain sensitive to inhibitors of the BCR-ABL chaperone heat shock protein 90. *Blood* 2002;100:3041-4.
- Soverini S, Martinelli G, Rosti G, et al. ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4100-9.
- Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Leukemia* 2006;20:1767-73.
- Jones D, Luthra R, Cortes J, et al. BCR-ABL fusion transcript types and levels and their interaction with secondary genetic changes in determining the phenotype of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Blood* 2008;112:5190-2.
- Weisberg E, Manley PW, Cowan-Jacob SW, Hochhaus A, Griffin JD. Second generation inhibitors of BCR-ABL for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2007;7:345-56.
- Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260-70.
- Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2251-9.
- Hochhaus AB, G; Brümmendorf, TH; Chalandon, Y; Le Coutre, P; Dölken, G; Thiede, C; Wolf, D. Leitlinie: Chronische Myeloische Leukämie (CML). In: e.V. DDGfHuMO, ed.: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2013:33.
- Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Palandri F, Rosti G. Treatment Recommendations for Chronic Myeloid Leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2014;6:e2014005.
- Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783-96.
- Lipton J. Ponatinib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia (CML) (EPIC). In: *J Clin Oncol* 31. ASCO 2013; 2013.
- Amsberg GK, Schafhausen P. Bosutinib in the management of chronic myelogenous leukemia. *Biologics* 2013;7:115-22.
- Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 2012;119:3403-12.
- Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011;118:4567-76.
- Brümmendorf T. Bosutinib As Therapy For Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Following Resistance Or Intolerance To Imatinib: 48-Month Update In: ASH Annual Meeting; 2013.
- Cortes J. Bosutinib as therapy for chronic phase chronic myeloid leukemia following failure with imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. In: ASH Annual Meeting; 2013.

## IMPRESSUM

**Berichterstattung:** Sonia Fröhlich de Moura

**Redaktion:** Thomas Becker

Unterstützt von Pfizer AG, Zürich

© Aertzerverlag medinfo AG, Erlenbach