

Chronische myeloische Leukämie (CML)

Bosutinib als wirksame Therapieoption nach Versagen einer vorgängigen TKI-Behandlung

Durch die Einführung spezifischer Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI) konnte die Behandlung der CML verbessert werden (1). Ein verbleibendes Problem sind jedoch Resistenzentwicklungen und Intoleranzen, die einen Wechsel des Medikaments erforderlich machen können. In diesem Fall bietet Bosutinib (Bosulif®) eine wirksame Behandlungsoption mit handhabbarem Verträglichkeitsprofil (2), die in internationalen Behandlungsrichtlinien nach Versagen einer vorgängigen TKI-Therapie empfohlen wird (3, 4).

CML macht mit einer Inzidenz von 1.75 pro 100000 Personen im Jahr etwa 15% aller neu-diagnostizierten Leukämien bei Erwachsenen aus (1,5). Die Erkrankung ist auf molekularer Ebene zumeist durch eine reziproke Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 gekennzeichnet, die zur Expression der konstitutiv aktiven Tyrosinkinase BCR-ABL1 führt (1). Mit der Entwicklung spezifischer Inhibitoren für diese Tyrosinkinase hat sich die 10-Jahres-Überlebensrate der CML-Patienten von 20% auf 80–90% verbessert (1).

Für die Erstlinienbehandlung der CML sind in der Schweiz Imatinib, Nilotinib und Dasatinib zugelassen (6). Versagt diese Therapie, stehen verschiedene Behandlungsoptionen zur

Verfügung. Dasatinib und Nilotinib können bei Resistenz oder Intoleranz auch in weiteren Therapielinien eingesetzt werden (6). Kommen Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib nicht in Frage, bietet Bosutinib eine weitere Option (7). Die Verwendung von Ponatinib ist indiziert, wenn eine Behandlung mit einem anderen TKI nicht geeignet ist oder eine T315I-Mutation vorliegt (6).

Übersicht über die Ansprechraten unterschiedlicher TKI

Die Wirksamkeit von Bosutinib, Nilotinib und Dasatinib in der Zweitlinienbehandlung (nach Imatinib) konnte in verschiedenen, voneinander unabhängigen Studien gezeigt werden. Eine Übersicht über die Ansprech-

raten und das Gesamtüberleben unter diesen TKI ist in Tabelle 1 dargestellt (Follow-up mindestens 24 Monate).

In einem indirekten Therapievergleich (matching-adjusted indirect treatment comparison) wurde die Wirksamkeit von Bosutinib, Nilotinib und Dasatinib gegenübergestellt. Die Analyse beinhaltete klinische Studien mit einem Follow-up von mindestens 3 Jahren, in denen Patienten in der chronischen CML-Phase eine Zweitlinienbehandlung mit einem dieser TKI erhielten. Dabei konnte eine vergleichbare Wirksamkeit von Bosutinib, Nilotinib und Dasatinib gezeigt werden (11). Im Vergleich zu Nilotinib konnte unter Bosutinib ein verlängertes progressionsfreies Überleben (PFS) (HR=2.0, p<0.01), jedoch kein Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) (HR=1.4, p=0.109) festgestellt werden. Auch verglichen mit Dasatinib war das OS unter Bosutinib nicht verlängert (HR=1.3, p=0.30), während ein signifikanter PFS-Vorteil beobachtet wurde (HR=1.6, p<0.01). Insgesamt erscheint Bosutinib damit qualitativ betrachtet als vergleichbar wirksame Behandlungsoption in der zweiten Therapielinie von CML in der chronischen Phase (11).

	Nilotinib (8)	Dasatinib (9)	Bosutinib (10)
Gesamtüberleben (OS)	87%	91%	87%
Komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR)	N/A	92%	85%
Gutes zytogenetisches Ansprechen (MCR)	59%	63%	59%
Komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCR)	44%	50%	44%
Gutes molekulares Ansprechen (MMR)	28%	37%	35%

Tab. 1: Ansprechraten der Zweitgenerationen TKI in der zweiten Therapielinie nach 24-monatiger Imatinib-Behandlung, N/A = nicht verfügbar

(Die Daten stammen aus unterschiedlichen, voneinander unabhängigen Studien und können somit nicht verglichen werden.)

	Zweitlinien-therapie	Dritt-/Viertlinien-therapie
Mediane Behandlungsdauer	24.8 Monate	8.6 Monate
Komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR)	N/A	74%
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit für Aufrechterhaltung nach 4 Jahren	N/A	63%
Gutes zytogenetisches Ansprechen (MCR)	59%	40%
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit für Aufrechterhaltung nach 4 Jahren	75%	69%
Komplettes zytogenetische Ansprechen (CCR)	49%	32%
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit für Aufrechterhaltung nach 4 Jahren	76%	54%

Tab. 2: Anhaltende Wirksamkeit von Bosutinib bei chronischer CML (12, 13)

Anhaltende Wirksamkeit von Bosutinib bei chronischer CML

Die Wirksamkeit von Bosutinib über mehrere Jahre hat sich bereits in verschiedenen Therapielinien gezeigt. Nach einem medianen Follow-up von 43.6 Monaten konnte in einer Phase I/II-Studie mit Imatinib-resistenten oder Imatinib-intoleranten Patienten in der chronischen CML-Phase ein anhaltendes Ansprechen auf die Behandlung beobachtet werden (Tabelle 2). Die Kaplan-Meier 2-Jahres-Gesamtüberlebensrate unter Bosutinib betrug 91% (12). Auch in der Dritt-/Viertlinientherapie von Patienten in der chronischen Phase war Bosutinib über ein medianes Follow-up

von 32.7 Monaten wirksam (Tabelle 2). Das geschätzte Kaplan-Meier 4-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 78% (13).

Anhaltende Wirksamkeit auch bei fortgeschrittener CML

In fortgeschrittenen CML-Stadien wurde ebenfalls ein anhaltendes Ansprechen auf die Bosutinib-Behandlung gezeigt. Bei Imatinib-resistenten oder Imatinib-intoleranten Patienten in der Akzelerations- oder Blastenphase wurde in einer Phase-I/II-Studie über ein medianes Follow-up von mehr als 4 Jahren ein positiver Effekt von Bosutinib beobachtet (Tabelle 3). Bei Patienten in der Akzelerationsphase war ein anhaltendes Ansprechen auf Bosutinib und bei Patienten in der Blastenphase eine hohe Ansprechrate nach vorgängiger TKI-Behandlung zu verzeichnen. Dabei waren die hämatologischen und zytogenetischen Ansprechraten mit Bosutinib in der zweiten Therapiephase höher als in der Dritt-/Viertlinienbehandlung (14).

Tolerables Nebenwirkungsprofil von Bosutinib

Neben der Wirksamkeit spielen auch potentielle Nebenwirkungen der verschiedenen TKI in Anbetracht von Komorbiditäten der Patienten eine wichtige Rolle (15). Neben hämatologischen Nebenwirkungen und Ausschlag ist die Bosutinib-Behandlung hauptsächlich durch handhabbare, gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Bauchschmerzen gekennzeichnet (aufgetreten bei $\geq 20\%$ der Patienten) (7, 16). Obwohl Diarrhö bei einem Grossteil der Pa-

	Akzelerationsphase	Blastenphase
Mediane Behandlungsdauer	10.2 Monate	2.8 Monate
Gesamthämatologisches Ansprechen (OHR)	57%	28%
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit für Aufrechterhaltung nach 1 Jahr	78%	28%
nach 4 Jahren	49%	19%
Gutes zytogenetisches Ansprechen (MCR)	40%	37%
Kaplan-Meier Wahrscheinlichkeit für Aufrechterhaltung nach 1 Jahr	65%	21%
nach 4 Jahren	49%	21%

Tab.3: Anhaltende Wirksamkeit von Bosutinib bei fortgeschrittener CML (14)

tienten (82%) auftritt, ist diese zumeist von niedrigem Schweregrad und typischerweise vorübergehend mit einer medianen Dauer von 1–2 Tagen (16). Vaskuläre Nebenwirkungen sind, mit Ausnahme der Hypertonie, in der Bosutinib-Behandlung selten (7, 17). In einer Analyse von zwei Studien mit einem medianen Follow-up von mindestens 4 Jahren konnte gezeigt werden, dass die Inzidenz für vaskuläre oder kardiale Nebenwirkungen unter Bosutinib (5% bzw. 8%) mit Imatinib (4% bzw. 6%) vergleichbar ist (17).

In vitro Aktivität bei vielen mutierten BCR-ABL1 Varianten

Kommt es zu einer Resistenzentwicklung, ist abgesehen vom Verträglichkeitsprofil auch die Aktivität der verschiedenen TKI bei mutierten BCR-ABL1 Varianten ein Kriterium für die Therapieentscheidung (15). Ein häufiger Mechanismus für Resistenzen sind Punktmutati-

tionen in der Kinasedomäne von BCR-ABL1 (1). Wie in verschiedenen in vitro Untersuchungen gezeigt werden konnte, ist Bosutinib gegen viele dieser Mutationen aktiv, was es zu einer Therapieoption macht (18, 19).

FAZIT

Bosutinib bietet eine wirksame Behandlungsmöglichkeit bei Intoleranz oder nach Versagen einer vorgängigen TKI-Therapie. Seine anhaltende Wirksamkeit über mehrere Jahre wurde sowohl in der chronischen Phase als auch in fortgeschrittenen Stadien der CML gezeigt (12–14). Das Nebenwirkungsprofil ist hauptsächlich durch handhabbare, gastrointestinale Nebenwirkungen gekennzeichnet (16). Darüber hinaus ist Bosutinib in vitro bei vielen mutierten BCR-ABL1 Varianten aktiv (18, 19).

Kurzfachinformation siehe Seite 37.

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr. Christin Döring

Redaktion: Thomas Becker

Der Beitrag entstand mit finanzieller Unterstützung von **Pfizer AG, Zürich**.

© Aertzeverlag **medinfo AG**, Erlenbach

Literatur:

- Jabbour, E. and H. Kantarjian, Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *American journal of hematology*, 2016. 91(2): p. 252-265.
- Cortes, J.E., 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(17): p. 4567-4576.
- Baccarani, M., et al., European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*, 2013. 122(6): p. 872-884.
- NCCN Guidelines Chronic Myelogenous Leukemia. Version 1.2016.
- Chen, Y., et al., Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009. *Leukemia & lymphoma*, 2013. 54(7): p. 1411-1417.
- Arzneimittelinformation Glivec®, Tasigna®, Sprycel®, Iclusig®. <http://www.swissmedinfo.ch/>.
- Arzneimittelinformation Bosulif®. <http://www.swissmedinfo.ch/>.
- Kantarjian, H.M., et al., Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*, 2011. 117(4): p. 1141-1145.
- Shah, N.P., et al., Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *haematologica*, 2010. 95(2): p. 232-240.
- Gambacorti-Passerini, C., et al., Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. *American journal of hematology*, 2014. 89(7): p. 732-742.
- Muresan, B., et al., Matching-Adjusted Indirect Treatment Comparison of Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib and Ponatinib on Survival for Second Line Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia Patients. *Blood*, 2016. 128(22): p. 3095.
- Brümmendorf, T.H., et al., Factors influencing long-term efficacy and tolerability of bosutinib in chronic phase chronic myeloid leukaemia resistant or intolerant to imatinib. *British journal of haematology*, 2016. 172(1): p. 97-110.
- Cortes, J.E., et al., Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *American journal of hematology*, 2016. 91(12): p. 1206-1214.
- Gambacorti-Passerini, C., et al., Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *American journal of hematology*, 2015. 90(9): p. 755-768.
- Hochhaus, A., et al., Causes of resistance and treatment choices of second- and third-line treatment in chronic myelogenous leukemia patients. *Annals of hematology*, 2015. 94(2): p. 133-140.
- Kantarjian, H.M., et al., Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Blood*, 2014. 123(9): p. 1309-18.
- Cortes, J.E., et al., Long-term evaluation of cardiac and vascular toxicity in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias treated with bosutinib. *American journal of hematology*, 2016. 91(6): p. 606-616.
- Redaelli, S., et al., Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. 27(3): p. 469-471.
- Redaelli, S., et al., Three novel patient-derived BCR/ABL mutants show different sensitivity to second and third generation tyrosine kinase inhibitors. *American journal of hematology*, 2012. 87(11): p. E125-E128.