

CML: Das Ziel ist die therapiefreie Remission

25. März 2015

---

## ASH 2014

**Der Zweit-Generations-Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Nilotinib (Tasigna®) zeigt in der Behandlung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) auch nach sechs Jahren deutlich höhere Wirksamkeit und tiefere molekulare Remissionen als die Vorgängersubstanz Imatinib. Diese tiefe Remission ist Voraussetzung, um als Patient an Absetzstudien teilzunehmen, die das Konzept der therapiefreien Remission überprüfen sollen. Bei der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) in San Francisco wurden neue Ergebnisse zur CML vorgestellt.**

Die 6-Jahres-Daten der ENESTnd-Studie, die Richard Larson, Chicago, präsentierte (1), belegen weiterhin, dass schon das sehr frühe Ansprechen in den ersten Monaten der Therapie die Chance auf das Erreichen einer tiefen Remission beeinflusst. Unter 2x 300 mg/d Nilotinib zeigten sich im Vergleich zu 400 mg/d Imatinib nach sechs Jahren

- hochsignifikant höhere Raten an guten molekularen Remissionen (MMR) (MR<sup>3</sup>, d.h. BCR-ABL<sub>0,1%</sub>: 79% versus 61%; p<0,0001),
- hochsignifikant höhere Raten an besonders tiefen molekularen Remissionen (MR<sup>4,5</sup>, d.h. BCR-ABL<sub>0,0032%</sub>: 56% vs. 33%; p<0,0001) und
- höhere Progressionsfreiheit (zu akzelerierter Phase bzw. Blastenkrise; 95,8% vs. 92,2%; p=0,0661).

In allen Studienarmen war ein früher Abfall der BCR-ABL-Konzentrationen nach drei Monaten Therapie auf unter 10% nach dem internationalen Standard prädiktiv für ein späteres tiefes molekulares Ansprechen, so Larson: Diese Patienten hatten nach sechs Jahren deutlich höhere Raten an MR<sup>4,5</sup>, ein besseres progressionsfreies sowie ein besseres Gesamtüberleben als diejenigen, deren BCR-ABL-Wert nach drei Monaten noch nicht auf unter 10% gefallen war.

Das Sicherheitsprofil hat sich während der letzten Jahre nicht verändert, und Nilotinib stellt daher einen Standard in der Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase dar, so Larson.

### **STOP 2G-TKI-Studie: Interimsanalyse**

Eine möglichst tiefe molekulare Remission ist Voraussetzung für die Teilnahme an Absetzstudien. Nachdem die französische STIM-Studie (STop IMatinib) gezeigt hatte, dass die Chance für ein Anhalten dieser Remission nach Absetzen von Imatinib bei ungefähr 40% liegt, ist mittlerweile eine Reihe weiterer Absetzstudien angelaufen, zu denen in San Francisco Ergebnisse vorgestellt wurden. Aus Frankreich berichtete Delphine Rea, Poitiers, von der Interimsanalyse der STOP 2G-TKI-Studie (2):

Die Patienten mussten mindestens drei Jahre lang einen TKI (zuletzt eine Zweitgenerations-Substanz) eingenommen und darunter wenigstens die letzten zwei Jahre eine anhaltende MR<sup>4,5</sup> gezeigt haben. Primärer Endpunkt ist das therapiefreie Überleben ohne den Verlust einer guten molekularen Remission (MMR bzw. MR<sup>3</sup>). Tritt ein solcher Verlust ein, wird wieder mit der TKI-Therapie begonnen.

Von 52 Patienten, die bisher mindestens ein Jahr nach Absetzen der Therapie nachbeobachtet wurden, waren nach 12 Monaten noch 59,6%, nach 24 Monaten 57,4% mindestens in einer MMR. Die überwiegende Mehrzahl der MMR-Verluste tritt rasch nach dem Absetzen auf, und wenn diese Patienten erneut einen Zweitgenerations-Inhibitor erhalten, sprechen sie darauf mit dem Wiedererreichen einer MMR und einer MR<sup>4,5</sup> an. Patienten, die zunächst Imatinib erhalten, darauf suboptimal (nach den ELN-Guidelines) angesprochen hatten und deshalb auf einen Zweitgenerations-TKI umgesetzt worden waren, hatten signifikant geringere Chancen, nach dem Absetzen eine therapiefreie Remission zu halten ( $p=0,04$ ).

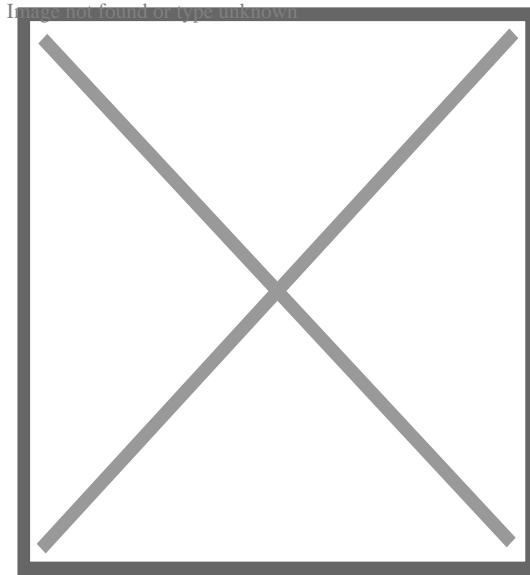
Ein prädiktiver Marker für eine anhaltende Remission ohne Therapie könnte die Tiefe der Remission drei Monate nach Absetzen der Behandlung sein: Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch eine MR<sup>4,5</sup> aufgewiesen hatten, waren zu 93,3% nach 12 Monaten immer noch in MR<sup>4,5</sup>, von den übrigen lediglich 30% ( $p=0,000007$ ). Keiner der Patienten zeigte eine Progression, so Frau Rea, ein Todesfall war nicht durch die CML bedingt.

### **EURO SKI-Studie: Interimsanalyse**

Ein weiteres sehr ambitioniertes Projekt zur therapiefreien Remission bei der CML ist die paneuropäische EURO-SKI-Studie, die Francois-Xavier Mahon, Bordeaux, vorstellte (3). Primäres Ziel der Studie ist es, prognostische Marker zu finden, mit denen sich Patienten identifizieren lassen, die die größten Chancen haben, nach dem Absetzen eines TKI dauerhaft in tiefer Remission zu bleiben.

Die aufgenommenen Patienten mussten mindestens drei Jahre lang Erst- oder Zweitgenerations-TKI erhalten haben (97% hatten zumindest anfänglich Imatinib eingenommen), und sie mussten mindestens ein Jahr lang in einer anhaltenden MR<sup>4</sup> gewesen sein (im Median waren es 5,4 Jahre). Eine Interimsanalyse der ersten 200 auswertbaren Patienten zeigte, so Mahon, dass nach sechs Monaten 123 Patienten (61,5%) rezidivfrei (d.h. noch mindestens in einer MMR) waren - das sind deutlich und hochsignifikant mehr als die angepeilten mindestens 40% ( $p<0,0001$ ). Wenn die TKI-Therapie kürzer als acht Jahre gedauert hatte - die 8 Jahre markieren dabei keine Therapiedauer-Grenze, sondern stellten im Median den Zeitraum dar, über den die Patienten eine TKI-Therapie erhalten hatten -, war das Risiko für ein Rezidiv deutlich größer mit 47% vs. 26%; ( $p=0,005$ ), ein Befund, der sich ähnlich auch bereits in der STIM-Studie gezeigt hatte. Ob die Tiefe der Remission vor dem Absetzen der Therapie in Bezug auf die Rezidivrate einen Unterschied macht, kann derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden. Die preliminären Daten zeigen allerdings die Tendenz, dass das Rückfallrisiko umso geringer wird, je tiefer (MR<sup>4,5</sup> oder MR<sup>5</sup>) die Remission war.

Eine Kostenanalyse ergab, so Mahon, dass, wenn man die Kosten für Imatinib in Europa zugrunde legt, es im Rahmen der Studie zu Einsparungen von insgesamt rund sieben Millionen Euro gekommen ist.



Tab. 1: Positive Erwartungen und Bedenken der Patienten bezüglich einer TFR (n=40) (4).

### Wie sehen die Patienten die Therapiefreiheit?

Um herauszufinden, wie CML-Patienten selbst die Perspektive des Absetzens der Therapie sehen, wurden in einer kleinen Studie 40 Patienten telefonisch interviewt, die im Mittel seit etwa fünf Jahren an CML litten (4). Etwas mehr als die Hälfte von ihnen (58%) war "vorsichtig positiv" einem möglichen Therapie-Stop gegenüber eingestellt, so Carla Maria Boquimpani, Rio de Janeiro, 30% hingegen klar negativ. Unter den möglichen Auswirkungen eines Therapie-Stops, die als positiv wahrgenommen wurden, überwogen das Verschwinden von Medikamenten-Nebenwirkungen (75% der Patienten), eine geringere finanzielle Belastung (58%), mehr Bequemlichkeit, positive emotionale Auswirkungen (je 43%) und die Möglichkeit einer aktiveren Lebensgestaltung (30%). Die häufigste Befürchtung war hingegen (bei 90% aller Patienten), dass nach einem Rezidiv das Medikament die Krankheit nicht mehr kontrollieren würde; außerdem äußerten 45% die Befürchtung, eine therapiefreie Remission könne nicht aufrecht erhalten werden, und ein Drittel befürchtete schwere Nebenwirkungen nach einer Wiederaufnahme der Therapie (Tab. 1). Ein ausführliches Arzt-Patienten-Gespräch ist vor diesem Hintergrund besonders wichtig, um die Erwartungen des Patienten zu diskutieren und das Vorgehen mit ihm abzustimmen.

*jpg*

### Literaturhinweise:

- (1) Larson RA. ASH 2014, Abstract #4541.
- (2) Rea D et al. ASH 2014, Abstract #811.
- (3) Mahon FX et al. ASH 2014, Abstract #151.
- (4) Boquimpani CM et al. ASH 2014, Abstract #4547.

Mit freundlicher Unterstützung der Novartis Pharma GmbH