

07. September 2017

CML: Größere Chance auf erfolgreiches Absetzen der Therapie mit Zweitgenerations-TKI Nilotinib

Die Behandlungsziele bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML) haben sich gewandelt: Stand vor 15 Jahren die Krankheitskontrolle und Erreichen einer normalen Lebenserwartung im Vordergrund, geht es mittlerweile um „operational healing“, also die zu Lebzeiten des Patienten bestehende bleibende Remission, so Prof. Dr. Giuseppe Saglio, Turin, bei einem Satellitensymposium in Madrid. Die Voraussetzungen für ein Absetzen der Therapie und eine Therapie-freie Remission (TFR) erreicht man am besten mit einem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der 2. Generation wie Nilotinib (Tasigna®).

Derzeit steht die TFR im Fokus der klinischen Entwicklung: Patienten, die mindestens 3 Jahre lang Nilotinib erhalten haben und darunter mindestens das letzte Jahr in einer tiefen molekularen Remission (MR^{4,5}) waren, können mittlerweile laut Fachinformation die Therapie absetzen, wenn sie von Ärzten behandelt werden, die viel Erfahrung mit der CML-Therapie haben, sofern eine engmaschige Kontrolle der BCR-ABL-Werte gewährleistet ist. Von den 100 Patienten, die in der ersten derartigen Studie, der französischen STIM-1-Studie, Imatinib abgesetzt hatten, sind derzeit nach median etwa 6,5 Jahren noch rund 40% in einer TFR. In jüngeren Studien mit allerdings noch kürzeren Nachbe-obachtungsfristen deuten sich TFR-Raten von 50-60% an, so Saglio.

Vergleichende Analysen zeigen, dass sich der Anteil von Patienten, die für ein Absetzen der Therapie infrage kommen, erhöhen lässt – etwa durch Anwendung von Zweitgenerations-TKI: Werden diese in der Erstlinie gegeben, ist der Anteil von Patienten mit tiefer molekularer Remission, die den Versuch eines Absetzens mit der Chance auf anschließende TFR machen können, höher, als wenn eine Zweitgenerations-Substanz erst nach Versagen von Imatinib eingesetzt wird, so Saglio. Die ENESTfreedom- und die ENESTop-Studie sind die ersten Studien, die ausdrücklich die Chancen auf eine TFR nach Erst- bzw. nach Zweitlinientherapie mit dem Zweitgenerations-TKI Nilotinib untersuchten: In der Phase-II-Studie ENESTfreedom wurden 215 Patienten mit tiefer molekularer Remission (MR^{4,5}, d.h. BCR-ABL ≤ 0,0032%) nach mindestens 2-jähriger Nilotinib-Therapie zunächst ein weiteres Jahr mit Nilotinib behandelt. 190 Patienten, bei denen in dieser Konsolidierungsphase keine BCR-ABL-Messung unter MR⁴ und höchstens 2 Messungen zwischen MR⁴ und MR^{4,5} gelegen hatten und die letzte Messung mindestens eine MR^{4,5} ergeben hatte, konnten dann die Therapie absetzen. Nach 48 Wochen waren 51,6% von ihnen noch mindestens in einer MMR (BCR-ABL ≤ 0,1%), 47,4% sogar weiterhin in einer MR^{4,5}. Die mediane Therapiedauer vor dem Absetzen hatte lediglich 43 Monate betragen. Beim Kongress in Madrid stellte Dr. David Ross, Adelaide, die 96-Wochen-Daten der Studie vor: Demnach sind noch 93 der 190 Patienten (48,9%) in einer stabilen TFR. Bei 97 Patienten stiegen die BCR-ABL-Werte im Verlauf der Studie wieder über die Grenze von 0,1% an, 9 weitere Patienten beendeten die

Studie vorzeitig. Von den 88 Patienten, die die Behandlung mit Nilotinib wieder aufnahmen, haben bisher 87 (98,9%) erneut ein gutes molekulares Ansprechen erreicht (MMR, BCR-ABL \leq 0,1%), 81 (92%) erzielten zuletzt sogar wieder eine MR^{4,5}.

Nach Absetzen der Therapie hatte sich die Häufigkeit von muskuloskelettalen Schmerzen von 17% in der Konsolidierungsphase auf 34% verdoppelt. Dieses Phänomen ist als Absetzsyndrom bekannt und gut behandelbar. Es trat aber nur während der ersten 48 Wochen nach dem Absetzen häufiger auf; im zweiten 48-Wochen-Zeitraum ging die Rate auf 9% zurück und war damit niedriger als vor dem Absetzen.

Die ENESTcmr-Studie hatte gezeigt, dass Patienten, die mit Imatinib keine tiefe molekulare Remission (MR^{4,5}, BCR-ABL \leq 0,0032%) erreicht haben, ihre Chance darauf durch einen Wechsel auf Nilotinib deutlich steigern können. Eine weitere wichtige Absetzstudie ist daher die einarmige Phase-II-Studie ENESTop, in die 163 Patienten eingeschlossen wurden, die mindestens 3 Jahre lang TKI erhalten (davon mindestens 4 Wochen Imatinib und mindestens 2 Jahre Nilotinib) und erst nach einem Wechsel von Imatinib auf Nilotinib eine MR^{4,5} erreicht hatten. Sie mussten Nilotinib für ein weiteres Jahr einnehmen. Hielt die MR^{4,5} während dieser Konsolidierungsphase an, so konnten sie Nilotinib unter engmaschiger Kontrolle der BCR-ABL-Werte absetzen. Von 126 Patienten, bei denen ein Absetzversuch realisiert wurde, waren 57,9% nach 48 Wochen noch in TFR, d.h. mindestens in einer MR⁴ gewesen (BCR-ABL \leq 0,01%); 53,2% hatten sogar die ursprüngliche MR^{4,5} gehalten.

Prof. Dr. Timothy Hughes, Adelaide, konnte beim EHA-Kongress auch für ENESTop 96-Wochen-Resultate vorstellen. Der Anteil an Patienten, die noch mindestens in einer MR⁴ (BCR-ABL \leq 0,01%) waren, hatte sich von 73 (57,9%) nach 48 Wochen auf 67 (53,2%) nach nun 96 Wochen nurmehr geringfügig reduziert. Bei 4 Patienten war wegen eines Anstiegs der BCR-ABL-Konzentrationen die Wiederaufnahme der Nilotinib-Behandlung erforderlich, eine Patientin hatte die Studienteilnahme nach 60 Wochen wegen Schwangerschaft beendet, ein weiterer Patient war nach 90 Wochen auf eigenen Wunsch ausgeschieden.

Von den 56 Patienten, bei denen eine Wiederaufnahme der Nilotinib-Behandlung erforderlich war, haben bislang 52 nach median 12 Wochen wieder eine MR⁴ und nach median 13,1 Wochen eine MR^{4,5} erreicht. Das ging schneller (median 11 Wochen), wenn Nilotinib bereits bei Verlust der MR⁴ wieder eingenommen wurde, als wenn die Patienten schon die MMR (BCR-ABL \leq 0,1%) verloren hatten (median 16 Wochen). Auch hier, so Hughes, war die Rate an muskuloskelettalen Schmerzen von 13,7% während der Konsolidierungsphase auf 47,9% in der ersten 48-Wochen-Periode nach dem Absetzen angestiegen, um im zweiten 48-Wochen-Zeitraum wieder auf 15,1% zu sinken. Wie Prof. Dr. Andreas Hochhaus, Jena, bei einem Pressegespräch während des EHA-Kongresses sagte, handelt es sich bei diesen Schmerzen sehr wahrscheinlich um ein Entzündungssyndrom, das durch die JAK-Aktivierung nach Absetzen des TKI verursacht wird und selten länger als 3 Monate andauert; der Patient sollte vorher über ein mögliches Auftreten informiert werden.

96 Wochen nach dem Absetzen von Nilotinib verbleiben also ungefähr die Hälfte der Patienten in einer TFR, wobei die Rate an Nebenwirkungen in den zweiten 48 Wochen abnimmt. Diese Möglichkeit zum Absetzen unter genau definierten Bedingungen ist inzwischen auch in der Fachinformation zu Nilotinib enthalten. Die Europäische Kommission hat diese Absetz-Option für Nilotinib als bisher einzigem TKI in der Fachinformation verankert. Dass Nilotinib dafür besonders

geeignet ist, ist auch den überzeugenden Langzeitdaten der ENESTnd-Studie zu entnehmen: Dort hatten unter der Erstlinientherapie mit Nilotinib fast doppelt so viele Patienten wie unter der Erstgenerationssubstanz Imatinib eine anhaltende tiefe molekulare Remission erreicht (37,9% vs. 21,6%), wie sie jetzt als Voraussetzung für das Absetzen in der ENESTfreedom-Studie verwendet worden war. Patienten mit CML in der chronischen Phase haben also unter Nilotinib eine erheblich höhere Chance, einen Absetzversuch zu starten. Zwingende Voraussetzung für ein Absetzen der TKI-Therapie ist laut Saglio zum Einen eine ausreichende Kommunikation mit dem Patienten über die Charakteristika und Ziele dieses Prozesses. Zum Anderen, so Dr. Susan Branford, Adelaide, muss ein sorgfältiges Monitoring der BCR-ABL-Konzentrationen in regelmäßigen Abständen und in einem zertifizierten Labor gewährleistet sein, das eine MR^{4,5} zuverlässig und reproduzierbar nachweisen kann.

Mit freundlicher Unterstützung der Novartis Pharma GmbH, Nürnberg

Josef Gulden (jg)

Quelle: 22nd Congress of the European Hematology Association (EHA), 22.-25.06.2017, Madrid, Spanien