

25. April 2016

CML: Ponatinib – ein TKI für alle Resistenzlagen

Nach Einführung der Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) haben Patienten mit CML „zunehmend eine uneingeschränkte Lebenserwartung“, konstatierte Prof. Tim Brümmendorf, Aachen, auf einem von ARIAD unterstützten Symposium während des DKK in Berlin. Voraussetzung dafür ist aber das Ansprechen auf eine TKI-Therapie und die Vermeidung oder Umgehung von Resistenzen gegenüber den neueren Substanzen. Daher ist es von entscheidendem Vorteil einen TKI der dritten Generation wie Ponatinib im therapeutischen Arsenal zur Verfügung zu haben.

Der Multi-TKI Ponatinib (Iclusig®) adressiert unter anderem Tyrosinkinase aus den ABL-, SRC-, VEGFR- und FGFR-Familien und wirkt daher auch antiangiogenetisch. Unter dem Erst- und Zweitlinieneinsatz der TKI Imatinib, Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib bei einer CML können sich mannigfaltige Resistenzen entwickeln, sofern der Patient überhaupt anspricht, erläutert der Onkologe. Und nur Ponatinib ist gegen die recht häufige BCR-ABL-T315I-Mutation wirksam (1). Ponatinib ist somit das potenteste Präparat bezüglich der Resistenzen, betonte Brümmendorf.

Eine Subgruppen-Analyse der zulassungsrelevanten PACE-Studie fand bei Patienten mit CML in der chronischen Phase (CP-CML), die bereits intensiv vorbehandelt wurden, dass der nach 3 Monaten erreichte BCR-ABL-Spiegel als Kriterium für ein schnelles und tiefes Ansprechen relevant für die Langzeitprognose ist, so Brümmendorf weiter (2). Bei einem BCR-ABL-Level von maximal 0,1% blieben progressionsfreies sowie Gesamtüberleben im Kaplan-Meier-Plot über 2 Jahre fast bei 100%. Auch in der Spanne von 0,1-1% waren diese beiden Endpunkte immer noch wesentlich besser in ihrem Verlauf als bei höheren BCR-ABL-Spiegeln.

Für einen möglichst frühen Einsatz von Ponatinib sprechen die Daten des 4-Jahres-Follow-Up der PACE-Studie, in der noch 270 CP-CML-Patienten ausgewertet wurden. Bei geringerer Anzahl vorangegangener TKI-Behandlungen zeigte sich unter Ponatinib eine insgesamt bessere Wirksamkeit und Sicherheit als bei den sehr stark vorbehandelten Patienten. Sowohl das zytogenetische als auch das molekulare Ansprechen auf Ponatinib war bei weniger TKI-Vorbehandlungen signifikant höher: Die Responseraten für eine MCyR (weitgehendes zytogenetisches Ansprechen) unter Ponatinib lagen nach 2 vorangegangenen TKIs bei 71% vs. 49% bei 3 vorangegangenen TKIs; die entsprechenden Responderraten lauten für eine CCyR (komplettes zytogenetisches Ansprechen) 65% gegenüber 45% und für eine MMR (weitgehendes molekulares Ansprechen) 42% vs. 37% (4).

Die wichtigste Nebenwirkung von Ponatinib ist das Auftreten arterieller Gefäßverschlüsse. Daher wurde in der PACE-Studie im Oktober 2013 die Ponatinibdosierung reduziert, und zwar von 45 mg/d auf 30 oder sogar 15 mg/d. In einem 3-Jahres-Update zeigte sich, dass dabei ein Großteil der Patienten (94%) in molekularer Remission (MMR) blieb (4).

Reimund Freye

Quelle: Satellitensymposium „Resistenzen überwinden – Zukunftsweisende Behandlungsstrategien bei CML und NSCLC“, DKK, Berlin, 26.02.2016; Veranstalter: ARIAD

Literatur:

(1) Gozgit et al. ASH 2013, #3992.

(2) Müller MC et al. EHA 2015, #P235.

(3) Hochhaus A et al. ASH 2015, #4025.

(4) Cortes J et al. EHA 2015, #P234.