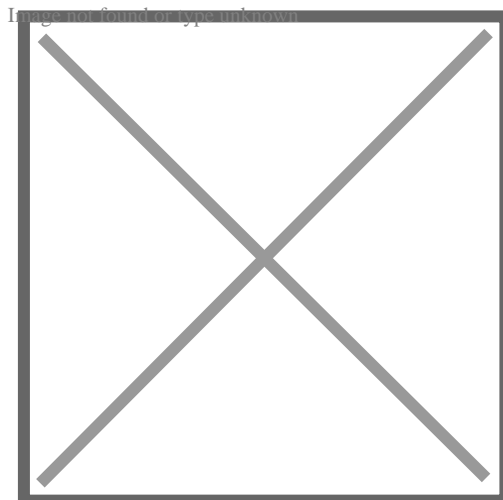


10. Dezember 2013

Nilotinib bei chronischer myeloischer Leukämie: Frühes und tiefes Ansprechen verbessert Chance auf Heilung

Je besser und je früher ein Patient mit chronischer myeloischer Leukämie auf die Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren anspricht, desto günstiger sind seine Aussichten auf ein Langzeitüberleben. Die in diesem Jahr in aktualisierter Form erschienenen Empfehlungen des European LeukemiaNet (ELN) (1) setzen beim Monitoring des Ansprechens neue Akzente, so Prof. Andreas Hochhaus, Jena, bei einem Satellitensymposium im Rahmen der DGHO-Jahrestagung in Wien. Der Zweitgenerations-Tyrosinkinaseinhibitor Nilotinib (Tasigna®) erfüllt die Anforderungen in jeder Hinsicht deutlich besser als der alte Standard Imatinib.

Nach den neuen ELN-Empfehlungen (Tab. 1) wird nach drei Monaten eine partielle zytogenetische Remission (PCyR) und/oder ein BCR-ABL-Wert von $\leq 10\%$ als optimales Ansprechen gefordert, nach sechs Monaten eine komplette zytogenetische Remission (CCyR) und/oder $\text{BCR-ABL} \leq 1\%$; nach zwölf Monaten sollte das Ergebnis eine gute molekulare Remission sein (MMR oder MR^3 : $\text{BCR-ABL} \leq 0,1\%$). Die aktualisierte deutsche Leitlinie verlangt darüber hinaus ergänzend, dass ab dem 18. Monat ein BCR-ABL-Wert von $< 0,01\%$, d.h. eine Reduktion der Konzentrationen um vier logarithmische Einheiten (MR^4) vorliegen sollte. Generell, so Hochhaus, sind heute sehr tiefe molekulare Remissionen mit BCR-ABL-Titern möglichst unter der Nachweisgrenze das Ziel in der CML-Therapie. Sie sind nämlich Voraussetzung für die Teilnahme an den jetzt beginnenden Studien, die zeigen sollen, ob man die Therapie kontrolliert absetzen kann, und trotzdem ein Teil der Patienten die Remission beibehält. Sollte das gelingen, so wird man irgendwann von einer Heilung der CML zumindest bei einem Teil der Patienten sprechen können.



Tab. 1: Meilensteine der CML-Therapie.
Nach (2), modifiziert nach (1).

In der 4-Jahres-Analyse der Nilotinib-Zulassungsstudie ENESTnd (Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials - newly diagnosed pts) hatten Patienten, die nach drei Monaten mehr als 10% BCR-ABL im Blut aufwiesen, nach zwei Jahren eine weitaus niedrigere Chance auf eine MMR und nach vier Jahren eine signifikant geringere progressionsfreie Überlebensrate (3). Das galt für Imatinib und Nilotinib gleichermaßen, aber unter Imatinib hatte ein Drittel der Patienten nach drei Monaten noch mehr als 10% BCR-ABL, unter Nilotinib waren es nur 9% der Patienten. Eine anhaltende tiefe molekulare Remission erreicht man also mit dem Zweitgenerations-Tyrosinkinaseinhibitor Nilotinib häufiger und früher als mit dem alten Standard Imatinib, so Hochhaus.

Wichtig: Schneller Abfall von BCR-ABL

Die Bedeutung des schnellen Abfalls der BCR-ABL-Titer unterstreicht auch eine australische Studie (4): Darin hatten Patienten, die bereits nach drei Monaten unter Imatinib eine MMR erreicht hatten, nach acht Jahren zu 78% eine MR^{4,5} (BCR-ABL \leq 0,0032%); je weniger tief die Remission nach drei Monaten gewesen war, desto geringer war die Chance auf eine MR^{4,5} nach acht Jahren. Die Zeit bis zum Erreichen einer MMR reflektiert die Dynamik der BCR-ABL-Abnahme und beeinflusst die Zeit bis zum Erreichen einer MR^{4,5} und damit die Möglichkeit, an einer Absetzstudie teilzunehmen. Sie könnte sich auch auf das Überleben auswirken: In einer Auswertung der CML-IV-Studie der deutschen CML-Studiengruppe (5) waren Patienten, die nach zwölf Monaten unter Imatinib mit oder ohne Interferon alpha eine MMR, also ein "optimales Ansprechen" nach den Leitlinien erreicht hatten, nach fünf Jahren noch zu 97% am Leben. Diejenigen, die es nach einem Jahr nicht einmal auf eine Reduktion der BCR-ABL-Werte auf 1% gebracht hatten, schnitten hingegen mit 88% signifikant schlechter ab ($p=0,0011$).

Überlegenheit von Nilotinib: Doppelt so viele tiefe molekulare Remissionen

Wieviel wirksamer in dieser Hinsicht der Zweitgenerations-Inhibitor Nilotinib ist, zeigt sich in der ENESTcmr-Studie (6): In ihr waren Patienten eingeschlossen, die nach zwei Jahren unter Imatinib eine komplette zytogenetische Remission erreichten, aber noch nachweisbares BCR-ABL im Blut - d. h. keine MR^{4,5} erzielt - hatten. Sie wurden randomisiert, entweder weiterhin Imatinib in der gleichen Dosis oder zweimal täglich 400 mg Nilotinib einzunehmen. Nach zwei Jahren wiesen von den Patienten, die vorher keine MMR erreicht hatten, 29,2% unter Nilotinib, aber nur 3,6% unter Imatinib eine MR^{4,5} auf ($p=0,016$). Selbst von denen, die vor Studienbeginn nur an der MR^{4,5}-Schwelle gescheitert waren, erreichten mit Nilotinib mehr als doppelt so viele dieses Ziel (42,9% vs. 20,8% mit Imatinib; $p=0,0006$; Abb. 1).

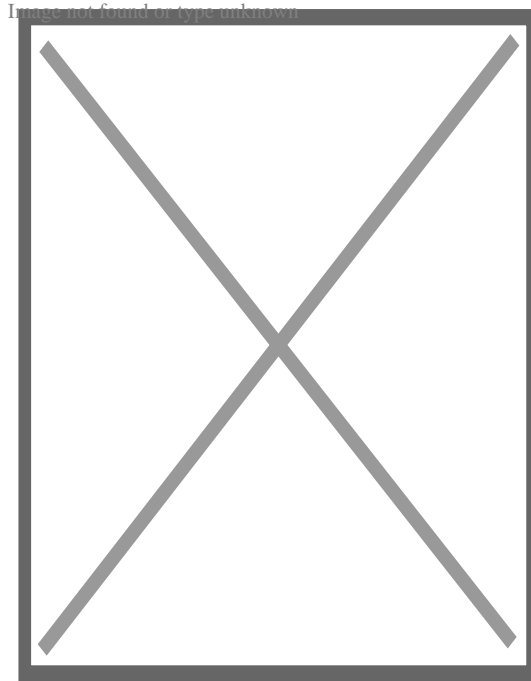


Abb. 1: ENESTcmr-Studie: MR^{4,5}-Raten nach Switch zu Nilotinib versus Weiterbehandlung mit Imatinib (nach (6)).

Wie wichtig das Erreichen einer MR^{4,5} ist, zeigt eine aktuelle Auswertung der CML-IV-Studie (7): Patienten, die darin nach vier Jahren eine solche "komplette" molekulare Remission erreicht hatten, waren nach acht Jahren zu 92% und damit signifikant häufiger am Leben als jene, die nach vier Jahren noch mehr als 0,1% BCR-ABL aufgewiesen hatten.

Ziel ist das Absetzen der Therapie

In der klinischen CML-Forschung wird mittlerweile darauf hingearbeitet, bei Patienten, die eine andauernde "komplette" molekulare Remission zeigen, die Therapie absetzen zu können und bei einem Teil von ihnen trotzdem eine weiter anhaltende Remission zu sehen. Grundlage für diese Hoffnung ist bislang die französische Phase-II-Studie STIM (STop IMatinib), in der bei hundert Patienten, die unter Imatinib (und teilweise Interferon alpha) zwei Jahre lang keine messbaren BCR-ABL-Titer mehr aufgewiesen hatten, die Therapie beendet worden war (8). 61 von diesen hundert Patienten erlitten ein molekulares Rezidiv, d.h. ein Ansteigen des BCR-ABL über die Nachweisgrenze, das bei 58 innerhalb der ersten sieben Monate nach Absetzen der Therapie auftrat, bei den übrigen drei nach 19, 20 und 22 Monaten. Alle diese Patienten sprachen wieder auf die Gabe von Tyrosinkinaseinhibitoren an. Die übrigen rund 40% der Patienten mit sehr tiefen molekularen Remissionen aber blieben offenbar auf Dauer auch ohne Medikament krankheitsfrei; wenn Rezidive auftreten, geschah das im Allgemeinen relativ bald nach dem Absetzen.

Solche Ergebnisse aus einer nicht randomisierten Phase-II-Studie sind interessant, aber keine Basis dafür, in der täglichen Praxis eine wirksame und gut verträgliche Therapie abzusetzen, so Hochhaus. Um das Absetz-Konzept in der Praxis zu verankern, laufen derzeit eine Reihe von kontrollierten Studien:

- Innerhalb des ENEST-Studienprogramms wird die ENESTPath-Studie 1.058 Patienten einschließen, die nach mindestens zweijähriger Behandlung mit Imatinib keine MR⁴, also BCR-ABL-Konzentrationen von mehr als 0,01% haben. Sie erhalten zur "Induktion" einer MR⁴ die Standarddosis von Nilotinib (2x 300 mg/d) über zwei Jahre.

Patienten, die dann wenigstens ein Jahr lang eine stabile MR⁴ aufgewiesen haben, werden randomisiert, das Nilotinib entweder sofort oder nach einem weiteren Jahr der Konsolidierung mit stabiler MR⁴ abzusetzen. In beiden Armen werden die Patienten nach dem Absetzen für zwei Jahre nachverfolgt; im Fall eines molekularen Rezidivs wird nach dem Ermessen des behandelnden Arztes behandelt.

- Da die 4-Jahres-Daten der ENESTnd-Studie belegen, dass man mit Nilotinib als Primärtherapie rascher und häufiger eine tiefe molekulare Remission erreicht (9), wird dieser Ansatz in der ENESTfreedom-Studie verfolgt: Patienten, die nach zweijähriger Behandlung mit Nilotinib eine MR^{4,5} erreicht haben, erhalten dieses für ein weiteres Jahr (zur Konsolidierung der Remission), ehe es abgesetzt wird. Anschließend wird zwei Jahre lang regelmäßig BCR-ABL gemessen; steigt es über 0,1% (d.h. geht eine MR³ verloren), so wird Nilotinib wieder angesetzt, bewegt es sich zwischen MR³ und MR⁴, so werden die Konzentrationen wöchentlich kontrolliert.
- Die Deutsche CML-Studiengruppe schließlich führt die CML-V- oder TIGER-Studie (TKI + Interferon trial initiated by the GERman CML study group) durch, in der Patienten auf Nilotinib mit oder ohne pegyliertes Interferon alpha randomisiert werden. Nach mindestens 18 Monaten mit einer bestätigten MMR wird in der Monotherapie-Gruppe Nilotinib weitergegeben und nach mindestens zwölf Monaten mit einer MR⁴ abgesetzt. In der Kombinationsgruppe wird nach mindestens 18 Monaten MMR nur mehr Interferon weitergegeben, das bei günstigem Verlauf schließlich auch abgesetzt werden kann. Dieses letztere Regime einer optimierten Induktions- und einer deeskalierten Erhaltungstherapie hält Hochhaus für besonders geeignet, um am Ende ein erfolgreiches und dauerhaftes komplettes Absetzen der Therapie ohne Rezidiv zu erreichen - mit anderen Worten: die leukämischen Stammzellen möglichst stark zurückzudrängen und die CML möglicherweise zu heilen.

Abnahme der leukämischen Stammzellen mathematisch modelliert

Der langfristige Verlauf von Patienten, die den Tyrosinkinaseinhibitor abgesetzt haben, hängt wesentlich von der Zahl an residuellen leukämischen Stammzellen ab, die sich im Knochenmark verborgen halten und nicht direkt bestimmt werden können. Ein mathematisches Modell, in das als wichtige Parameter die Zeit bis zum Erreichen einer kompletten molekularen Remission (CMR, d.h. einer $MR^5 = BCR-ABL < 0,001\%$, die tiefste derzeit messbare molekulare Remission) CMR und deren Dauer eingehen, könnte die Häufigkeit und die Kinetik von Rezidiven nach dem Absetzen vorhersagen, so Prof. Ingo Roeder, Dresden. Mit einer Gruppe von Statistikern wählte er einen systembiologischen (mathematischen) Ansatz, um aus diesen Parametern die Anzahl residueller leukämischer Stammzellen und das Rezidivrisiko vorherzusagen (12). In der deutschen Kohorte der IRIS-Studie, mit der dieses Modell entwickelt wurde, ebenso wie in der Imatinib-400-mg-Kohorte der CML-IV-Studie, in der es validiert wurde, gelang das sehr gut: Das Modell sagt vorher, dass es in einer Subgruppe von 14% der CML-Patienten unter der Imatinib-Therapie alleine innerhalb von weniger als 15 Jahren zu einer vollständigen Eradikation der Stammzellen kommen würde. Weiterhin sollten 31% der Patienten, die nach zwei Jahren in einer MR^5 sind, auch nach einem Absetzen der Therapie dauerhaft rezidivfrei bleiben. Weil der Wirkmechanismus der gleiche ist, so Roeder, sollten diese Ergebnisse analog auf Zweitgenerations-Tyrosinkinaseinhibitoren wie Nilotinib anwendbar sein.

Metaanalyse: Nilotinib doppelt so gut wie Imatinib

Tiefe molekulare Remissionen sind also die Voraussetzung, um in einer dieser Studien die Therapie absetzen und danach möglicherweise eine andauernde Remission beobachten zu können. Die optimalen Voraussetzungen für das Erreichen einer tiefen Remission werden in den ELN-Leitlinien definiert ((1), Tab. 1): Dabei sollte nach einem Jahr Therapie eine MMR oder MR³, also BCR-ABL-Titer von weniger als 0,1% erreicht sein. Dass die Aussichten dafür mit einer Erstlinientherapie mit Nilotinib am besten stehen, zeigt eine neue Metaanalyse (10): Dabei wurden randomisierte Studien berücksichtigt, in denen Zweitgenerations-Tyrosinkinaseinhibitoren gegen Imatinib getestet worden waren. Primärer Endpunkt der Metaanalyse waren die MMR-Raten im Verlauf von bzw. nach zwölf Monaten. Nilotinib schnitt hier mit 55,2% bzw. 44,2% am erfolgreichsten und doppelt so gut ab wie Imatinib mit 26,7% bzw. 21,8%; ein anderer Zweitgenerations-Inhibitor, Dasatinib, war mit 44,8% bzw. 34,2% besser als Imatinib, kam aber nicht an die Werte von Nilotinib heran.

Dass Nilotinib in der täglichen Praxis ähnlich wirksam ist wie in klinischen Studien, zeigen die Ergebnisse der nicht-interventionellen MOMENT-II-Studie, die Dr. B. Lathan, Dortmund, und Kollegen vorstellten (11): Nach median 175 Tagen Beobachtungszeit wiesen 86,7% der Patienten eine komplette zytogenetische Remission (= BCR-ABL < 1%) und 48,4% bereits eine MMR (= BCR-ABL < 0,1%) auf. Die mediane Zeit bis zum Erreichen der molekularen Remission betrug bei diesen Patienten 168 Tage. Diese Ergebnisse aus der klinischen Praxis, so Lathan, stützen die Anwendung von Nilotinib als wirksame und sichere Erstlinienbehandlung der CML in chronischer Phase.

Josef Gulden (jg)

Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Wien, 18.-22. Oktober 2013

Literaturhinweise:

- (1) Baccarani M et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013; 122: 872-84.
- (2) <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cml>.
- (3) Saglio G et al. Impact of early molecular response to nilotinib (NIL) or imatinib (IM) on the long-term outcomes of newly diagnosed patients (pts) with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): Landmark analysis of 4-year (y) data from ENESTnd. *J Clin Oncol* 2013; 31 (15S): 438s (ASCO 2013, Abstract #7054).
- (4) Branford S et al. Early molecular response and female sex strongly predict stable undetectable BCR-ABL1, the criteria for imatinib discontinuation in patients with CML. *Blood* 2013; 121: 3818-24.
- (5) Hehlmann R et al. Tolerability-Adapted Imatinib 800 mg/d Versus 400 mg/d Versus 400 mg/d Plus Interferon- α in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1634-42.
- (6) Cervantes F et al. Continued deeper molecular response with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) with detectable disease on long-term imatinib: ENESTcmr 24-month results. *Haematologica* 2013; 98 (s1): 56 (EHA 2013, Abstract #133).
- (7) Hehlmann R et al. *J Clin Oncol* 2013; in press.
- (8) Mahon FX et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia who have maintained complete molecular response: Update results of the STIM study. *Blood* 2011; 118(21): 277 (ASH 2011, Abstract #603).
- (9) Hochhaus A et al. Nilotinib shows sustained benefit compared with imatinib in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): ENESTnd 4-year follow-up (F/U). *Haematologica*

2013; 98(s1): 298-9 (EHA 2013, Abstract #P712).

(10) Signorovitch J et al. Major molecular response during the first year of dasatinib, imatinib or nilotinib treatment for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: A network meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2013, Sep 17 (prepub ahead of print, DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.09.004).

(11) Lathan B et al. Efficacy and safety of nilotinib in routine clinical management of newly diagnosed Ph+ CML patients in chronic phase - interim analysis of the non-interventional MOMENT II study. *Onkologie* 2013; 36(Suppl 7): 62 (DGHO 2013, Abstract #P217).

(12) Horn M et al. Model-based decision rules reduce the risk of molecular relapse after cessation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2013; 121: 378-84.

Mit freundlicher Unterstützung der Novartis Pharma GmbH