

TKI-Therapie bei Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie

Durch den Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) haben sich die Überlebensraten von Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ ALL) in den vergangenen Jahren von 20% auf heute über 50% deutlich verbessert (1). Mit der Zulassung von Ponatinib (Iclusig®) steht in der Therapie erwachsener Ph+ ALL-Patienten in späteren Therapielinien ein weiterer effektiver TKI zur Verfügung (2). Im Rahmen der DGHO-Jahrestagung 2016 in Leipzig beleuchtete Dr. med. Fabian Lang vom Universitätsklinikum Frankfurt (Frankfurt am Main) die Rolle der TKI und insbesondere von Ponatinib in der Behandlung der Ph+ ALL und betrachtete auch dessen möglichen Stellenwert in früheren Therapielinien, der gegenwärtig in Studien untersucht wird.

Etwa 90% der Patienten mit Ph+ ALL erreichen heute unter der Initialtherapie mit einem TKI der ersten oder zweiten Generation, zum Teil mit Chemotherapie, eine hämatologische Komplettremission (1). Wie Dr. Fabian Lang erläuterte, stellt jedoch das Rezidiv eine große Herausforderung in der Behandlung der PH+ ALL dar. Denn trotz des initial guten Therapieansprechens rezidivieren 45-75% dieser Patienten und haben dann eine deutlich schlechtere Prognose (3,4-6). Für das Therapieversagen unter der Erstlinientherapie sind in vielen Fällen Mutationen in der BCR-ABL-Kinasedomäne verantwortlich, häufig die Punktmutation T315I (4,7). Ponatinib, ein pan-BCR-ABL-Inhibitor der dritten Generation, hemmt die multiresistente T315I-Mutation als einziger der derzeit zugelassenen TKI. Zusätzlich inhibiert Ponatinib sämtliche weiteren klinisch relevanten Einzelmutationen der BCR-ABL-Kinase (8,9).

Wirksamkeitsnachweis in der Zulassungsstudie PACE

In der Phase-II-Studie PACE, der Zulassungsstudie für Ponatinib bei rezidivierter oder refraktärer chronischer myeloischer Leukämie (CML) und Ph+ ALL, zeigte Ponatinib bei den eingeschlossenen 32 stark vorbehandelten Ph+ ALL-Patienten (81% \geq 2 TKI, 41% \geq 3 TKI, 28% nach allogener Transplantation, 88% mit Resistenzmutation) gute Ansprechraten: 41% der Patienten erreichten innerhalb der ersten sechs Monate eine hämatologische Remission (MaHR), 47% eine gute zytogenetische Remission (MCyR), 38% eine komplette zytogenetische Remission (CCyR) und 10% eine tiefe molekulare Remission (CMR) (9,10). Den relativ hohen Ansprechraten unter Ponatinib steht bei Einsatz in späteren Therapielinien nur eine oftmals begrenzte Remissionsdauer gegenüber, was durch das Auftreten von weiteren Mutationen im bereits mutierten BCR-ABL-Gen und dadurch entstehenden sogenannten "Compound-Mutationen" verursacht sein könnte. Es wird vermutet, dass "Compound-Mutationen" sowie andere Resistenzmechanismen im Verlauf der Erkrankung rasch akkumulieren (11,12,13). "Die im Behandlungsverlauf entstehenden mehrfach mutierten Subklone sind stark TKI-resistent und stellen daher in der klinischen Praxis ein erhebliches Problem dar", so Lang.

Erste Daten zur Initialtherapie mit Ponatinib

Lang berichtete, dass aufgrund der guten Wirksamkeit von Ponatinib gegen klinisch relevante BCR-ABL-Mutationen sowie der bestehenden Resistenzproblematik in späteren Therapielinien gegenwärtig in Studien untersucht werde, ob sich Ponatinib auch für den derzeit nicht zugelassenen Einsatz in frühen Therapielinien der Ph+ ALL eignet. Jabbour und Kollegen (2015) untersuchten Ponatinib in Kombination mit dem hyperCVAD-Regime

in einer Phase-II-Studie mit 37 unbehandelten Patienten: Alle Patienten (100%) erreichten eine komplette hämatologische Remission (CHR) sowie CCyR, 95% eine gute molekulare Remission (MMR) und 78% eine CMR bei einer Nachbeobachtungszeit von im Median drei Jahren. Das Gesamtüberleben lag nach drei Jahren bei 82% (14). Diese Ergebnisse wurden mittels Propensity-Score-Analyse mit jenen von Dasatinib plus hyperCVAD-Regime verglichen, um zu prüfen, welcher TKI sich in der Initialtherapie besser als Kombinationspartner für die Chemotherapie eignen würde. Ponatinib war Dasatinib überlegen: Ponatinib zeigte ein signifikant verlängertes ereignisfreies 3-Jahres-Überleben (3-Jahres-EFS: 73% vs. 50%; $p=0,035$) und 3-Jahres-Gesamtüberleben (3-Jahres OS: 83% vs. 60%; $p=0,041$) (15). Ob Ponatinib in frühen Therapielinien eingesetzt werden soll, könne aber nur eine prospektive Vergleichsstudie beantworten, so Lang. Weiterhin müssen aufgetretene und potentielle Toxizitäten in Kombination von Ponatinib mit intensiver Chemotherapie beachtet werden.

Dosisanpassung unter Ponatinib

Im Follow-up der PACE-Studie, das auf dem ASCO Annual Meeting 2014 vorgestellt worden ist, lag das 2-Jahres-Gesamtüberleben für Ph+ ALL- Patienten bei 18% (16). Zu den häufigsten Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 zählten bei den Ph+ ALL-Patienten Neutropenie (22%) sowie Thrombozytopenie und Anämie (je 19%), bei 16% der Patienten traten vaskuläre Verschlussereignisse auf (16). Lang wies darauf hin, dass einer Post-Hoc-Analyse der PACE-Studie zufolge eine deutliche Korrelation zwischen den unter Ponatinib auftretenden vaskulären Verschlussereignissen und der verabreichten Dosis bestehe (17). Eine Verringerung der klinischen Dosis könnte somit mit einer Risikoreduktion bezüglich des Auftretens von vaskulären Verschlussereignissen einhergehen. Das Vorgehen einer Dosisanpassung unter Ponatinib erwies sich auch in der von Jabbour und Kollegen (2015) durchgeführten Studie zur Kombination von Ponatinib und hyperCVAD-Regime (14) als erfolgreich: Im Verlauf der Studie wurde aufgrund auftretender vaskulärer Ereignisse die vorher einheitlich verabreichte Ponatinib Dosis von 45 mg/Tag nur noch in den ersten 14 Tagen des ersten von acht Behandlungszyklen gegeben, die Dosis wurde ab dem zweiten Zyklus auf 30 mg/Tag und nach Erreichen der CMR auf 15 mg/Tag reduziert. Den Autoren zufolge sind nach der Dosisanpassung keine vaskulären Verschlussereignisse mehr aufgetreten (14,18,19). Jedoch ist auch hier auf das Follow-up zu achten.

Lang unterstrich, dass auch ein optimiertes Therapiemanagement das Risiko für vaskuläre Verschlussereignisse unter TKI-Therapie deutlich senken könne: Hierzu seien eine sorgfältige kardiovaskuläre Anamnese, das engmaschige Monitoring und die Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren erforderlich und wichtig (20). Die Post-Hoc-Analyse der PACE-Studie zeigte ebenfalls, dass nahezu bei allen CML-Patienten unter Ponatinib das einmal erreichte Remissionsziel auch nach einer Dosisreduktion aufrechterhalten wird (21). Die verfügbaren Daten reichen aber bis dato noch nicht aus, um offizielle Empfehlungen zur Dosisreduktion (ohne Vorliegen eines unerwünschten Ereignisses) bei Patienten mit CML in der chronischen Phase (CP-CML), die ein gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR) erreicht haben, abzugeben. Auch für Patienten mit Ph+ ALL gibt es derzeit noch keine ausreichende Datenlage, um eine Dosisreduktion zu empfehlen, wenn keine unerwünschten Ereignisse vorliegen.

Zusammenfassung

Durch die zielgerichtete Therapie mit TKI hat sich die Prognose von Patienten mit Ph+ ALL deutlich verbessert. Ponatinib besitzt eine hohe Wirksamkeit gegen alle bisher problematischen Einzelmutationen des BCR-ABL-Gens, einschließlich der multiresistenten T315I-Mutation, und ist basierend auf der PACE-Studie bei erwachsenen Ph+ ALL-Patienten zugelassen, die eine Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Dasatinib aufweisen, für die Imatinib nicht geeignet ist, oder die eine T315I-Mutation aufweisen. Aufgrund seiner Wirksamkeit wird aktuell der Einsatz von Ponatinib auch in früheren Therapielinien parallel zur Chemotherapie diskutiert. Dadurch ließe sich möglicherweise eine Selektion von präexistenten Mutationen als mögliche Ursache für Rezidive unter TKI-Therapie verhindern. Eine Aussage hierüber kann aber anhand der bis heute vorliegenden Daten noch nicht getroffen werden und auch die Wertigkeit von Ponatinib im Hinblick auf mögliche Toxizitäten muss weiter diskutiert werden, um die Patienten zu identifizieren, die von einer solchen Therapie profitieren können.

Literatur:

- (1) Gökbuget N. *Der Internist* 2015;56:344-353.
- (2) Fachinformation Iclusig[®], Stand August 2016
- (3) Malagola M et al. *Ann Hematol* 2016; 95: 681-693
- (4) Rousselot P et al. *Blood* 2016;128:774-782.
- (5) Ottmann OG et al. *Cancer* 2007; 109: 2068-2976
- (6) Bassan R et al. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3644-3652
- (7) Daver N et al. *Haematologica* 2015;100:653-661
- (8) Gozgit JM et al. *Blood* 2013; 122:3992.
- (9) Cortes JE et al. *N Engl J Med* 2013;369:1783-1796
- (10) Kantarjian HM et al. *Blood* 2012;120: abstr. 915
- (11) Zabriskie MS et al. *Cancer Cell* 2014;26: 428-442
- (12) Shah NP et al. *The Journal of Clinical Investigation* 2007; 117: 2562-2569
- (13) Parker WT et al. *Blood* 2016,127:1870-1880
- (14) Jabbour E et al. *The Lancet Oncology* 2015;16:1547-1555.
- (15) Sasaki K et al. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl.):abstr. 7025
- (16) Kantarjian HM et al. *J Clin Oncol* 2014;33 (suppl.):abstr. 7081.
- (17) Dorer DJ et al. *Leuk Res* 2016; 48: 84-91
- (18) Sasaki K et al. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl.):abstr. 7036
- (19) Sasaki K et al. *Blood* 2015; 126: abstract 2496
- (20) Moslehi JJ and Deininger M. *J Clin Oncol* 2015;33: 4210-4218.
- (21) Cortes JE et al. *Blood* 2013;122: abstr. 650