

Chronische myeloische Leukämie

# Sprycel® – Exzellente Wirksamkeit in der 1<sup>st</sup>-Line-Therapie bei CML-Patienten

Ein frühes ausgeprägtes Ansprechen auf Tyrosin-Kinase-Inhibitoren (TKI) ist für den Langzeitverlauf der chronischen myeloischen Leukämie (CML) entscheidend. Verschiedene Studien haben diesen Zusammenhang belegt (1–5). Ein nach ELN Guidelines optimales Ansprechen nach 3 Monaten in der 1st-Line-Therapie wird mit Sprycel® (Dasatinib) bei 20% mehr Patienten erreicht als unter Imatinib (84% unter Dasatinib vs. 64% unter Imatinib) und ist zudem mit einem höheren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert (2). Eine Behandlung mit Sprycel führt nicht nur zu einem schnelleren und tieferen Ansprechen, die bessere Wirksamkeit bleibt auch über Zeit erhalten im Vergleich zu Imatinib (6).

Die Zeit bis zum Ansprechen ist bei der Therapie der chronischen myeloischen Leukämie (CML) entscheidend und gilt als wichtiger Surrogatmarker für den Krankheitsverlauf. Patienten mit dem besten Ansprechen 3 Monate nach Behandlungsbeginn weisen die höchste Wahrscheinlichkeit für einen günstigen Langzeitverlauf auf. Ebenfalls dokumentiert ist, dass TKI der zweiten Generation, z.B. Sprycel® (Dasatinib) im Vergleich zu Imatinib nach 3 Monaten Therapie mit einer höheren Ansprechrate in Bezug auf molekulare und zytogenetische Endpunkte

assoziiert sind (2, 4). Ein komplettes zytogenetisches Ansprechen nach 3 Monaten ist mit einer höheren Rate von ereignisfreiem Überleben (EFS) und einem verbesserten Gesamtüberleben (OS) assoziiert (5).

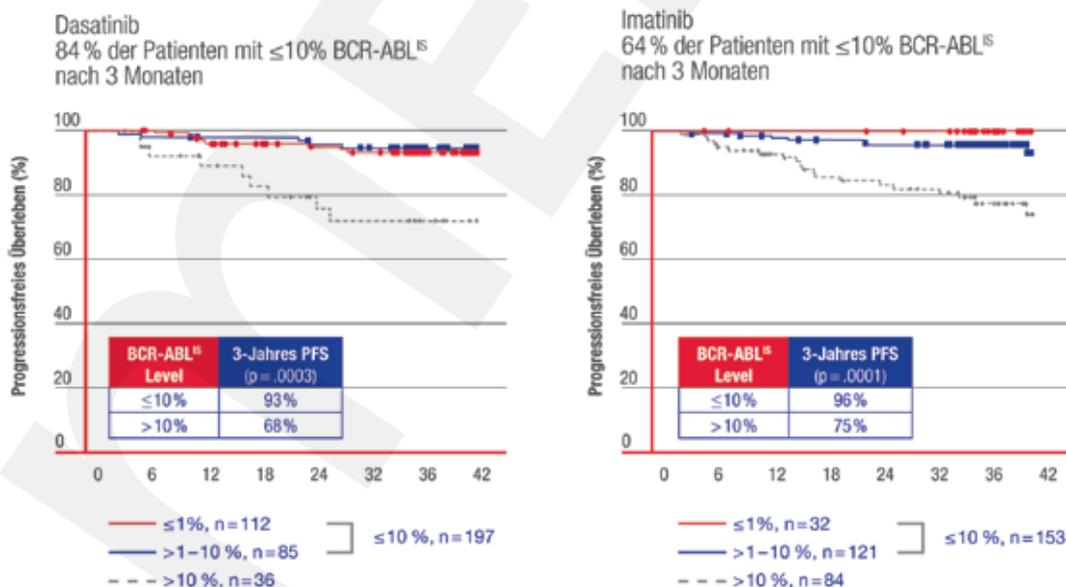
### Schnelleres und tieferes molekulares Ansprechen unter Sprycel®

Jabbour et al. untersuchten in einer retrospektiven Analyse anhand der 3-Jahresdaten von DASISION die Assoziation von zytogenetischem und molekularem Ansprechen nach 3, 6 und 12 Monaten mit dem progressionsfreien Überleben (PFS) und

OS nach 3 Jahren (2). DASISION ist eine randomisierte Phase-3-Studie, die Dasatinib 100mg 1 x tgl. (n=259) im Vergleich zu Imatinib 400mg 1 x tgl. (n=260) bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase untersucht (2).

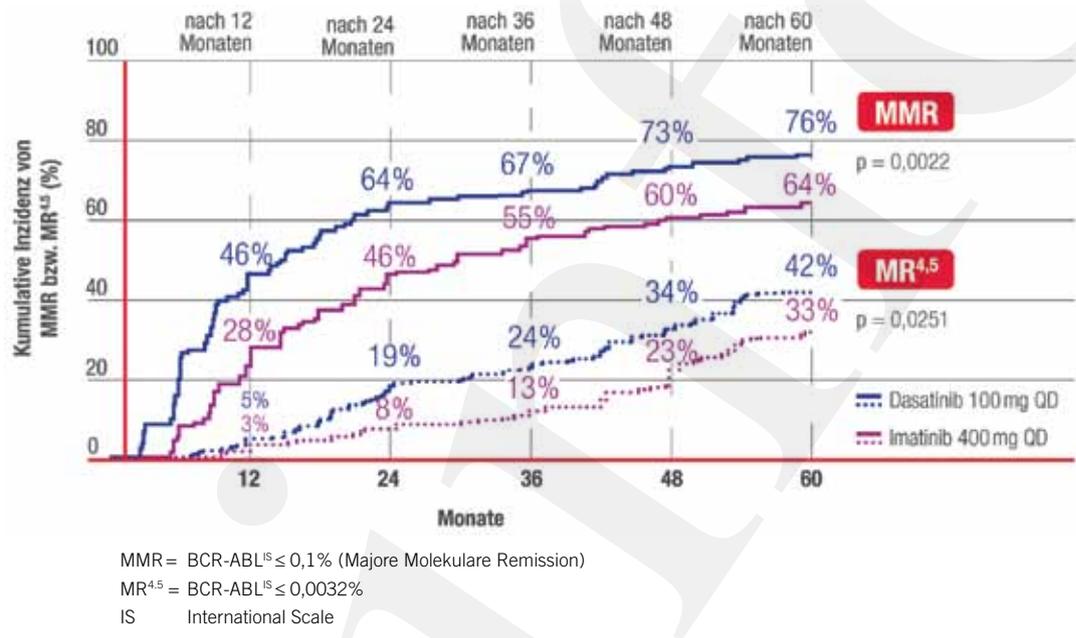
Nach 3 Monaten zeigten mehr Patienten unter Dasatinib ein molekulares Ansprechen (MR: BCR-ABL<sup>IS</sup>-Transkripte ≤10%, 84% vs. 64%, p<0.0001). 48% der mit Dasatinib behandelten Patienten erreichten nach 3 Monaten sogar einen BCR-ABL<sup>IS</sup>-Wert von ≤1% (13% unter Imatinib). Ein MR nach 3 Monaten war prädiktiv für ein

## PFS in Korrelation zum BCR-ABL<sup>IS</sup>-Transkriptlevel bei First-Line-Therapie<sup>2,\*</sup>



\* Intention-to-Treat-Analyse

**Sprycel®: Schnelleres und tieferes Ansprechen im Vergleich zu Imatinib<sup>6</sup>**  
 DASISION 5-Jahres-Follow-Up



besseres PFS in beiden Gruppen, wobei der Anteil Patienten mit MR nach 3 Monaten in der Dasatinib-Gruppe wie erwähnt mit 84% um 20 Prozentpunkte höher lag als in der Imatinib-Gruppe (s. Abb. 1). Ein MR nach 3 Monaten war in beiden Gruppen zudem auch prädiktiv für ein besseres OS (2). Nach 6 Monaten lag der Anteil Patienten mit MR bei 89% unter Dasatinib und bei 83% unter Imatinib (p=0.0523). Mehr Patienten unter Dasatinib erreichten BCR-ABL<sup>IS</sup>-Transkriptwerte ≤ 1% (69% vs. 49%, p<0.0001). Wie nach 3 Monaten war auch das Erreichen eines MR nach 6 Monaten in beiden Gruppen sowohl prädiktiv für ein signifikant besseres PFS als auch für ein verbessertes OS nach 3 Jahren (2). Nach 12 Monaten erreichten mehr Patienten in der Dasatinib-Gruppe ein MMR (major

molecular response: BCR-ABL<sup>IS</sup>-Transkripte ≤ 0.1%; 46% vs. 28%) und ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR; 83% vs. 72%). In beiden Behandlungsarmen hatten Patienten mit MMR oder CCyR ein signifikant besseres PFS. Zudem war CCyR auch prädiktiv für ein besseres OS in beiden Gruppen, unabhängig vom Erreichen eines MMR (2).

**Bessere Wirksamkeit bleibt über Zeit erhalten, ohne zusätzliche bisher unbekannte Nebenwirkungen**

Stegelmann F et al. präsentierte am DGHO 2015 die Daten des 5-Jahres Follow-up. Die höhere Ansprechrate unter Dasatinib blieb auch nach 5 Jahren bestehen (s. Abb. 2). OS und PFS nach 5 Jahren lagen in der Dasatinib-Gruppe bei 91% bzw. 85% und in der Imatinib-Gruppe bei 90% bzw. 86% (6).

Bezüglich eines Übergangs in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise zeigt sich ein Benefit bei frühem Ansprechen. Das Nicht-Erreichen eines BCR-ABL<sup>IS</sup>-Transkriptwerts von ≤ 10% nach 3 Monaten erhöhte das Risiko für eine Transformation in beiden Gruppen um den Faktor 6. Analog stieg das Risiko um den Faktor 13 und 10 unter Dasatinib bzw. Imatinib, wenn ein Wert ≤ 10% auch nach 6 Monaten nicht erreicht wurde (2). Insgesamt wurde ein Übergang in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise während dem 5 Jahres Follow-up bei 4.6% der mit Dasatinib behandelten Patienten und bei 7.3% unter Imatinib beobachtet (6). Auch nach 5 Jahren wurden keine zusätzlichen bisher unbekanntenen Nebenwirkungen festgestellt (6).

**Literatur:**

1. Cortes JE. Not only response but early response to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2012 Jan 20;30(3):223-4.
2. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). Blood. 2014 Jan 23;123(4):494-500.
3. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010 Jun 17;362(24):2260-70.
4. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010 Jun 17;362(24):2251-9.
5. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. Blood. 2011 Oct 27;118(17):4541-6.
6. Stegelmann F et al. Long-term 5-year results of the phase 3 DASISION trial (dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase [CML-CP]) Oral presentation, DGHO 2015

**IMPRESSUM**

**Berichterstattung:** Dr. Christine Grossmann

**Redaktion:** Thomas Becker

**Unterstützt von** Bristol-Myers Squibb, Cham

© Aertzeverlag **medinfo** AG, Erlenbach