

Höhepunkte des Amerikanischen Hämatologie-Kongresses New Orleans, 2009

Myeloproliferative Erkrankungen: CML

Prof. Dr. R. Möhle



**Medizinische Universitätsklinik
Abt. Onkologie / Hämatologie**



CML 2009/10: Was kommt nach Imatinib 400 mg 1x1?

Optimierung der Therapie mit Imatinib:

- optimale Dosis von Imatinib?**
- zusätzlich Interferon?**

Imatinib (nach langer Remission) weglassen?

Was machen die anderen Tyrosinkinaseinhibitoren?

- Dasatinib**
- Nilotinib**

Neue Substanzen?

Michele Baccarani et al.: 24 Months Update of the TOPS Study: a Phase III, Randomized, Open-Label Study of 400mg/d (SD-IM) Versus 800mg/d (HD-IM) of Imatinib Mesylate (IM) in Patients (Pts) with Newly Diagnosed, Previously Untreated Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP). Abstract #337

Studiendesign / Hintergrund

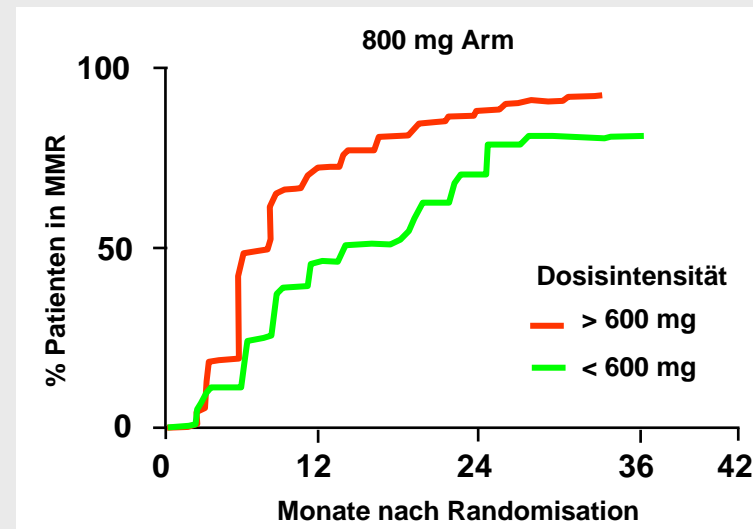
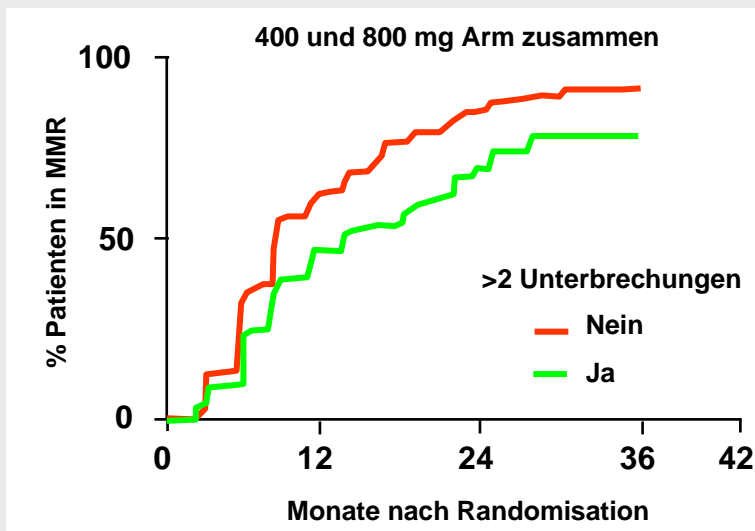
- **CML, chronische Phase, unbehandelt**
- **400 mg vs. 800 mg Imatinib (157 bzw. 319 Pat.)**
- **Auswertung vor 1 Jahr: höhere MMR-Rate bei Imatinib 800 mg (6 Mo.)**
- **Jetzt: Response nach 24 Monaten**

Ergebnisse (intend to treat-Analyse, 24 Mo.)

- **Keine Unterschiede**
 - in CCyR (76% vs. 76%)
 - in MMR (54% vs. 51%)
 - in Events (6% vs. 5%)
- **noch unter Behandlung: 82% vs. 77%**

TOPS Study: 400 vs. 800 mg Imatinib. ASH 09; Abstract #337

- Thrombopenie 9% vs. 20%, Neutropenie 18% vs. 28%
- Unterbrechungen > 5 Tage: 44% vs. 77%
- Dosisunterbrechungen: Signifikant geringere MMR-Rate (beide Arme)
- Im 800 mg Arm: Bei geringer Dosisintensität (<600 mg) signifikant geringere MMR-Rate

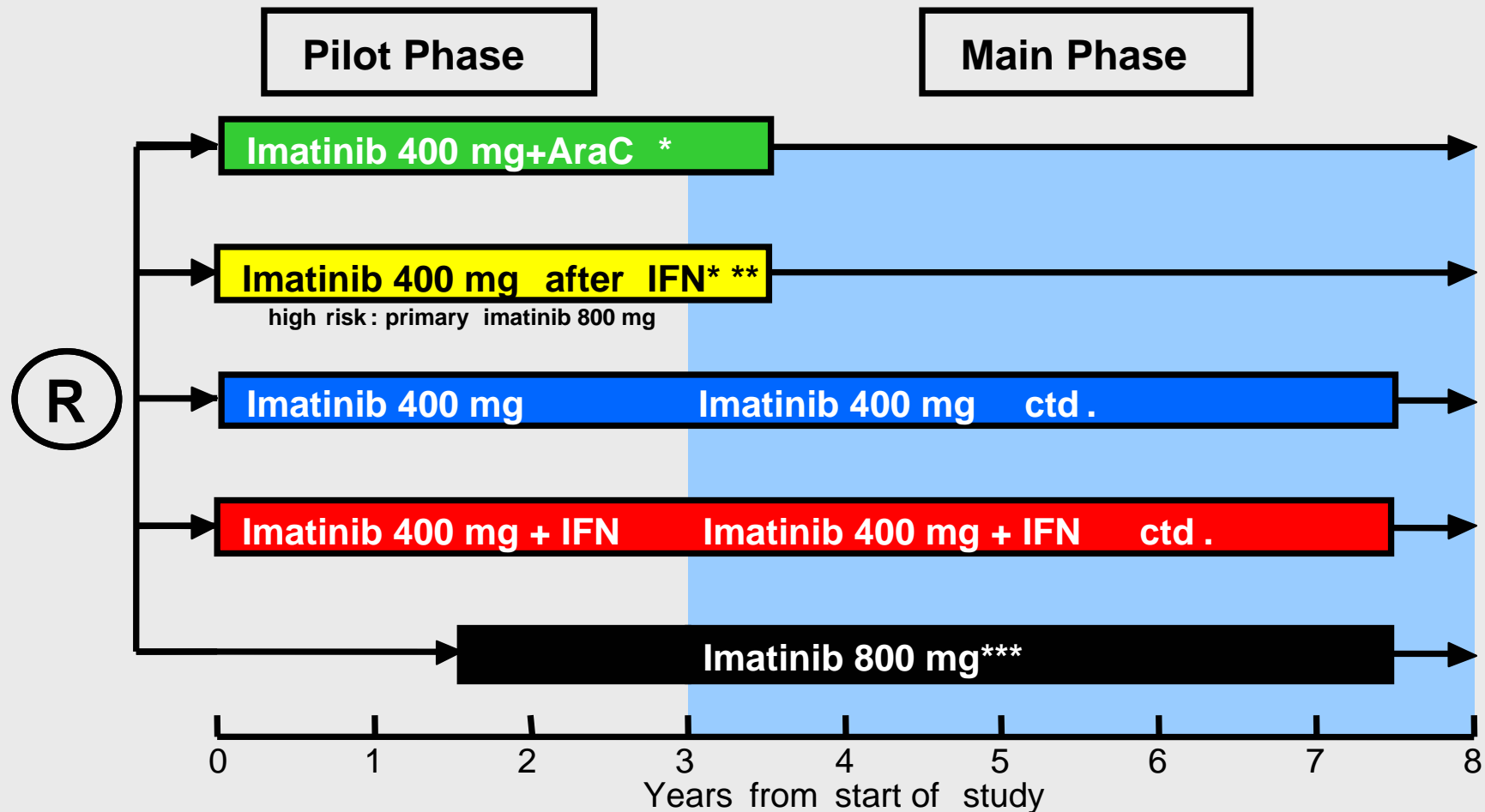


Schlussfolgerungen

- Therapiepausen möglichst meiden, Dosisintensität einhalten

Rüdiger Hehlmann, et al., and The German CML Study Group: Randomized Comparison of Imatinib 800 Mg Vs. Imatinib 400 Mg +/- IFN in Newly Diagnosed BCR/ABL Positive Chronic Phase CML: Analysis of Molecular Remission at 12 Months; The German CML-Study IV. Abstract #339

Studiendesign

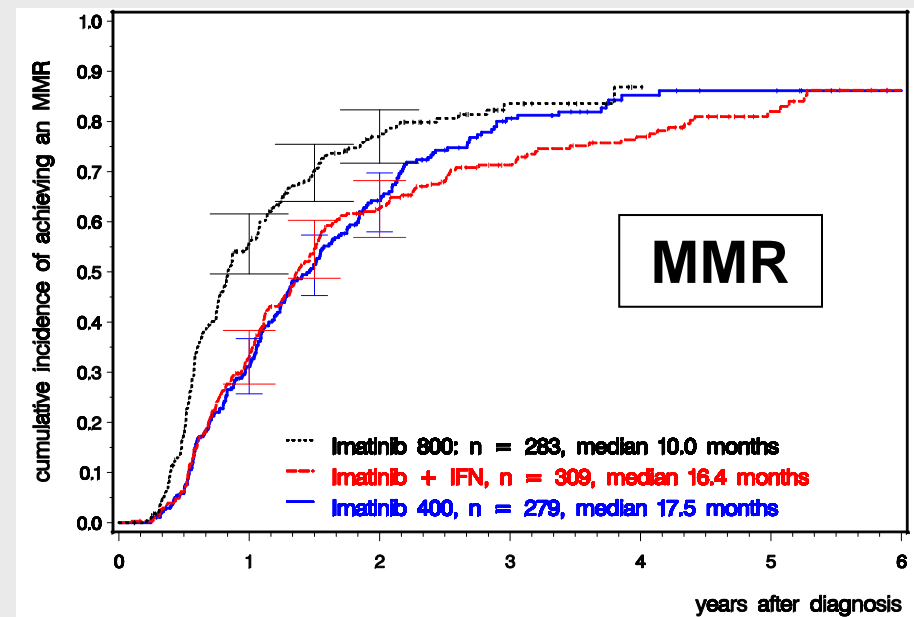
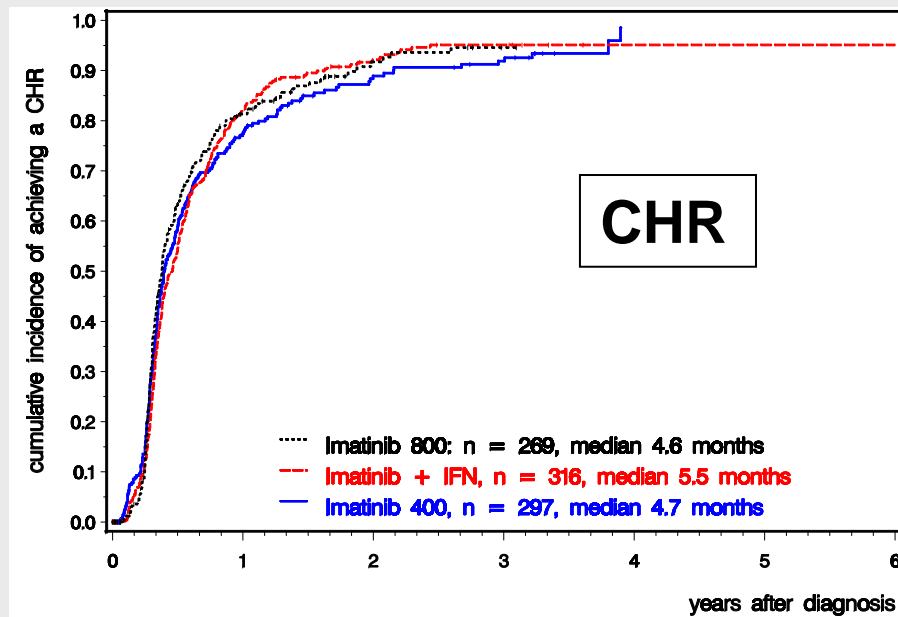


CML-Studie IV. ASH 09; Abstract #338

- CML, chronische Phase, unbehandelt
- 400 mg \pm IFN (Intron[®]/Roferon[®]/IntronA[®]/Peg-Intron[®]) vs. 800 mg Imatinib (326, 338 bzw. 351 Pat.)

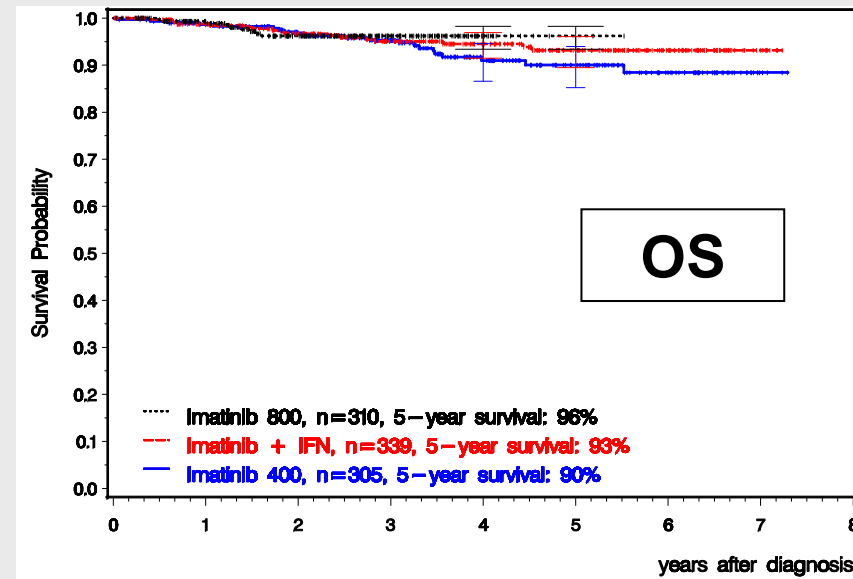
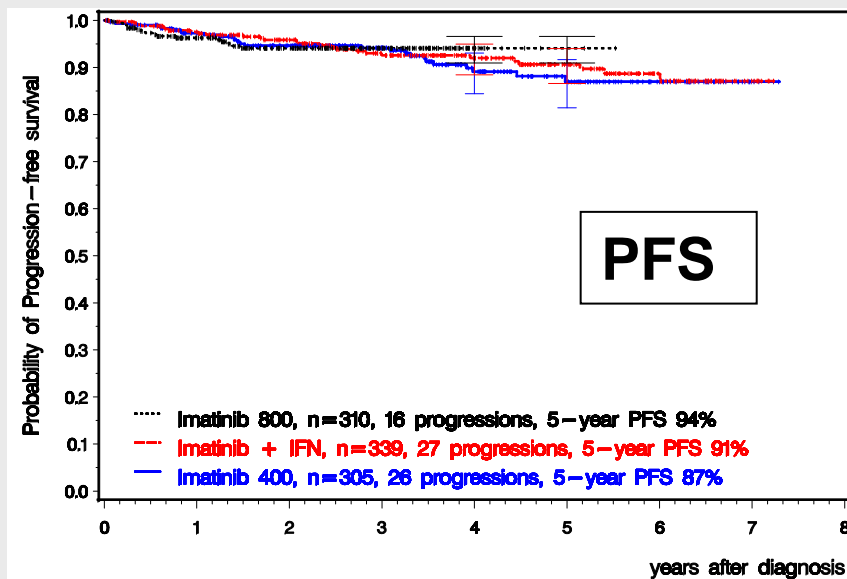
Ergebnisse

- Molekulare Response nach 24 Monaten besser bei Imatinib 800 mg
- Unterschied zu IM 400 mg \pm IFN wird mit der Zeit geringer



CML-Studie IV. ASH 09; Abstract #338

- OS, PFS: Kein signifikanter Unterschied, aber Imatinib 800 mg tendenziell besser



Schlussfolgerungen

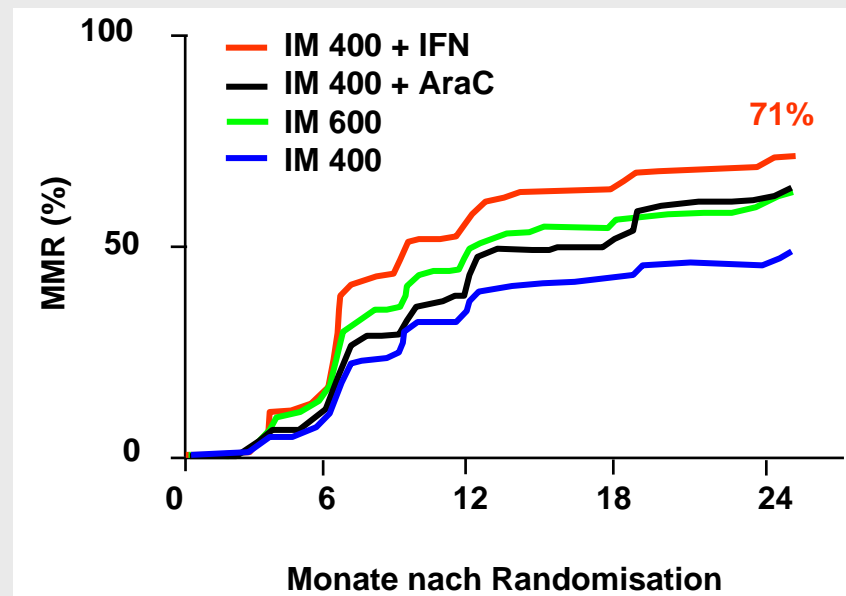
- Imatinib 400 mg bleibt (zunächst?) Standard für CML in CP
- Optimale Dosis wohl höher als 400 mg
- CML IV-Studie rekrutiert weiter, auch in Tübingen

François Guilhot et al.: Significant Higher Rates of Undetectable Molecular Residual Disease and Molecular Responses with Pegylated Interferon a2a in Combination with Imatinib (IM) for the Treatment of Newly Diagnosed Chronic Phase (CP) Chronic Myeloid Leukaemia (CML) Patients: Confirmatory Results at 18 Months of Part 1 of the SPIRIT Phase III Randomized Trial of the French CML Group (FI LMC). Abstract #340

Studiendesign / Hintergrund

- CML CP, unbehandelt: Imatinib 400, IM 400 mg + AraC, IM 400 mg + PegIFN (Pegasys®) oder IM 600 mg, pro Gruppe ca. 170-180 Pat.

Ergebnisse / Schlussfolgerungen

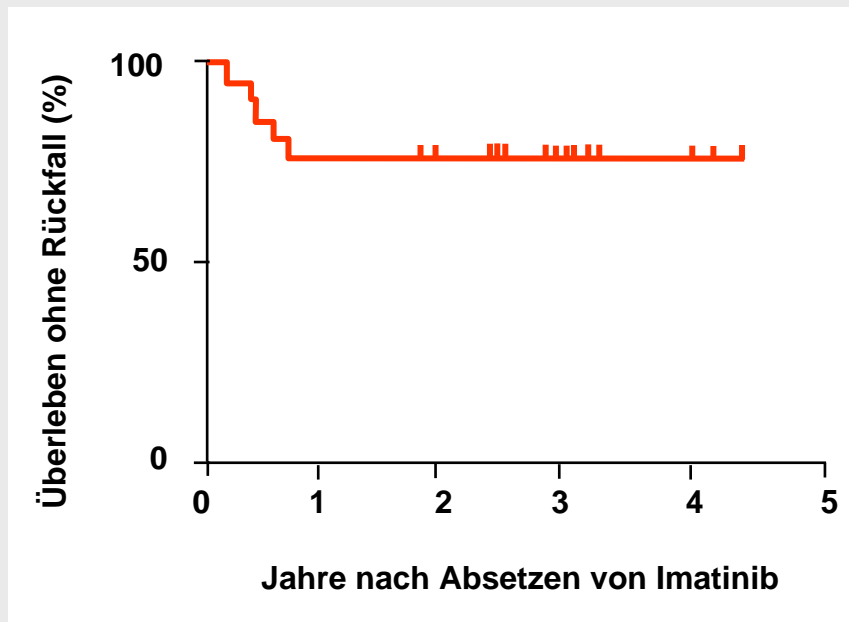


- PegIFN wöchentlich verbessert die mol. Remissionsrate 12 und 24 Mo. nach Ther.-Beginn
- IM 400 + PegIFN nach 24 Mo. 22% CMR (ohne IFN 10% CMR)
- IM-AraC und IM 600 wird nicht fortgeführt, Beginn mit PegIFN-Dosis 45 ug für 3 Monate

Andreas Burchert et al.: Interferon Alpha 2a (IFN) Maintenance Therapy After Imatinib Plus IFN Induction Therapy in Chronic Myeloid Leukemia (CML) Induces Stable Long-Term Molecular Remissions and Is Associated with Increased Proteinase 3 (PR3) Expression and the Presence of PR1-Specific T-Cells. Abstract #647

Studiendesign / Hintergrund

- 20 Pat., CML in CP, Imatinib + IFN (Roferon® oder Pegasys®)
- Imatinib beendet wegen Nebenwirkungen oder Patientenwunsch



Ergebnisse / Schlussfolg.

- Nur $\frac{1}{4}$ der Pat. relabiert innerhalb des 1. Jahres
- $\frac{3}{4}$ in anhaltender MMR oder CMR
- Bestimmte autoreaktive T-Zellen scheinen eine Rolle zu spielen

Studiendesign

- **Multizenter-Studie STIM - Stop Imatinib**
- **Mindestens 3 Jahre Imatinib \pm Interferon, mindestens 2 Jahre anhaltende CMR, n = 69**

Ergebnisse

- **59% der Pat. relabieren innerhalb der ersten 7 Monate (meist 2.-3. Monat), alle weiteren Pat. bis 24 Monate Nachbeobachtung in CMR**
- **Günstig: Vorherige IFN-Therapie, niedriger Sokal, männl. Geschlecht**

Schlussfolgerungen

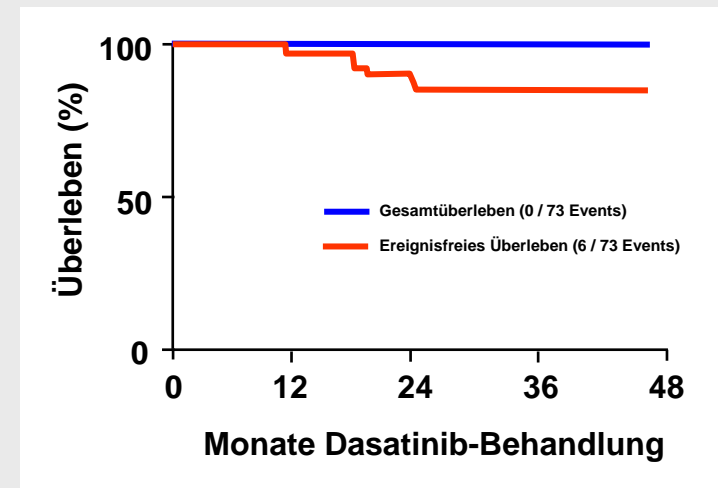
- **Absetzen von Imatinib in CMR führt nicht zwangsläufig zum Rezidiv**
- **Zukunftsperspektive: Beenden von Imatinib bei bestimmter Risikokonstellation nach mehrjähriger CMR**

Studiendesign / Hintergrund

- Unbehandelte CML, Dasatinib 2x50 oder 1x100 mg, Nilotinib 2x400 mg
- Vergleich mit historischen Imatinib-Behandlungen (400 und 800 mg)

Ergebnisse /Schlussfolg.

Monate	CCyR (%)			
	Da	Ni	Im 400	Im 800
3	82	90	37	63
6	94	96	54	85
12	98	97	65	89
18	89	93	67	89
24	84	93	67	88
30	83	92	67	89

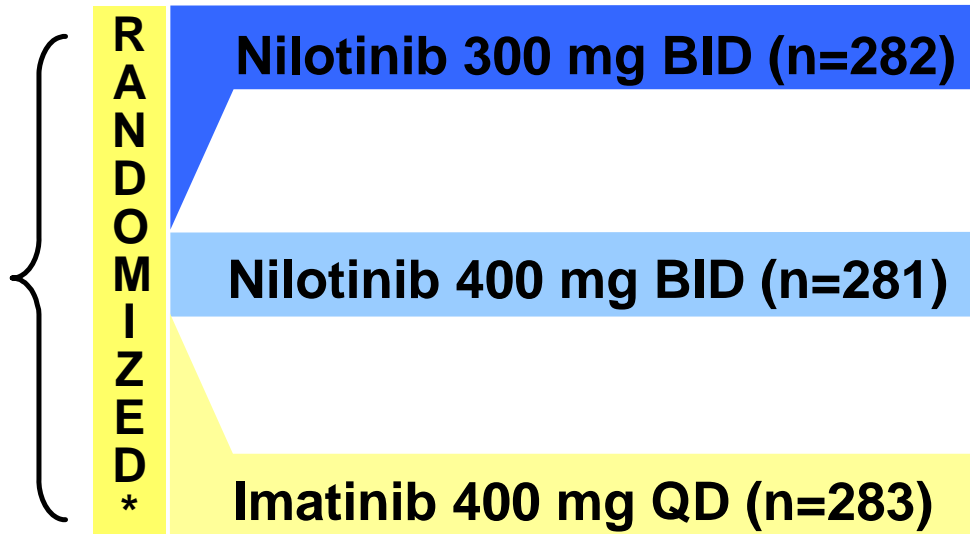


- Dasatinib und Nilotinib mindestens so effektiv wie Imatinib

Giuseppe Saglio et al., on behalf of the ENESTnd Investigators: Nilotinib Demonstrates Superior Efficacy Compared With Imatinib in Patients With Newly Diagnosed CML-CP: Results From the International Randomized Phase III ENESTnd Trial. „Late Breaking Abstract“

Studiendesign

- **N = 846**
- **217 centers**
- **35 countries**



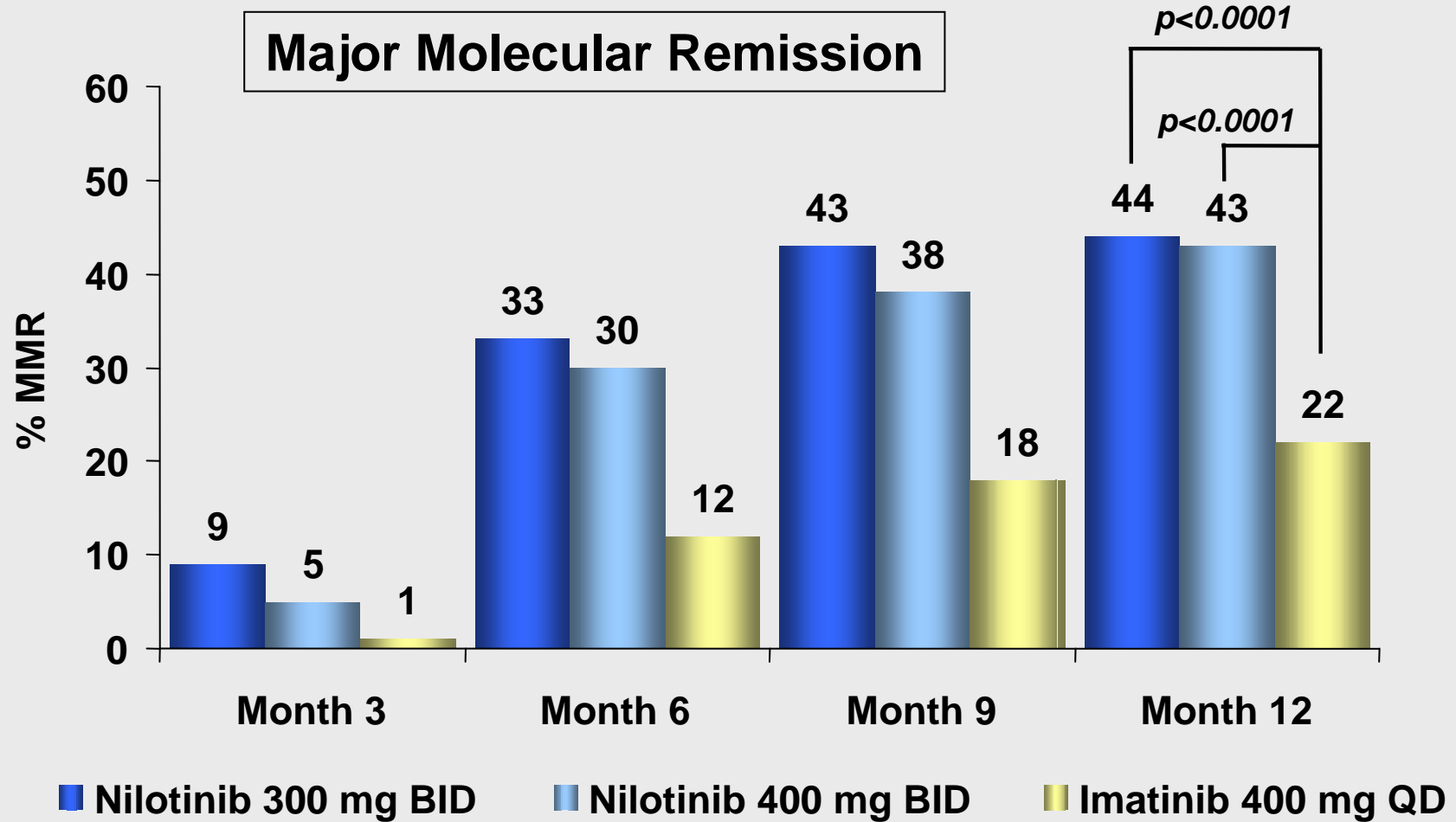
*Stratification by Sokal risk score

Follow-up 5 years

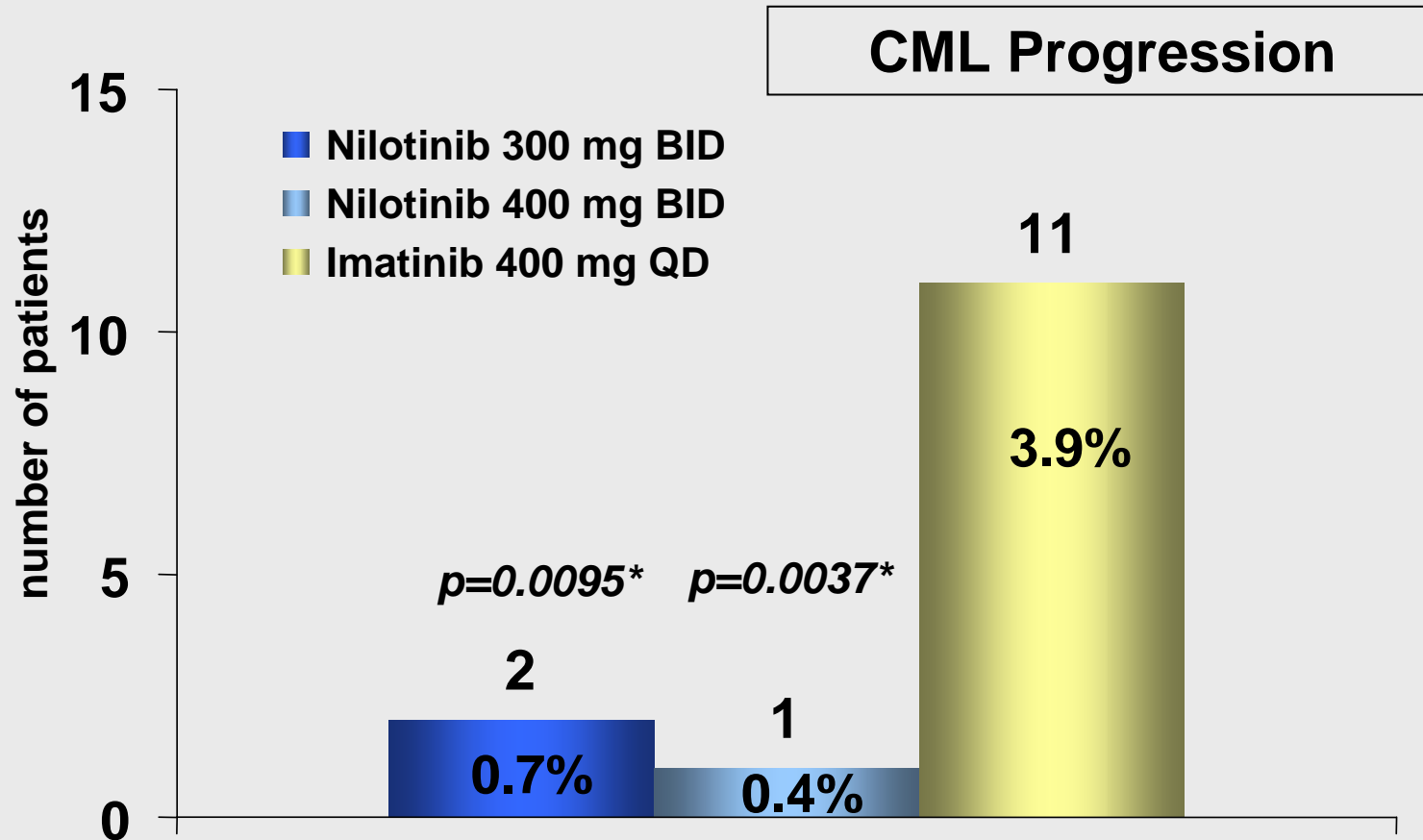
- **Primary endpoint:** MMR at 12 months
- **Secondary endpoint:** CCyR by 12 months
- **Other endpoints:** time to and duration of MMR and CCyR, EFS, PFS, time to AP/BC, OS

Nilotinib vs. Imatinib bei CML in CP. ASH 09; LBA

Ergebnisse



Nilotinib vs. Imatinib bei CML in CP. ASH 09; LBA



- No patients who achieved MMR progressed to AP/BC
- 3 patients who achieved CCyR on imatinib progressed to AP/BC

*p-values are based on log-rank test stratified by Sokal risk group vs imatinib for time to AP/BC

Schlussfolgerungen

- **Nilotinib führt schneller zu CCyR und MMR als Imatinib**
- **Signifikant weniger Progressionen unter Nilotinib als unter Imatinib**
- **Kaum QT-Verlängerungen, klinisch nicht relevant (allerdings Pat. mit vorbestehender QT-Verlängerung nicht in Studie aufgenommen)**
- **Häufiger Hautausschlag und Kopfschmerzen, dafür weniger Übelkeit, Diarrhoe, Muskelkrämpfe als bei Imatinib**
- **Gute Verträglichkeit (Weniger Adverse Events als bei Imatinib)**
- **Bei Nilotinib 2x300 mg weniger Abbrecher wg. Nebenwirkungen als 2x400 mg**

- **Löst Nilotinib (2x300 mg) Imatinib als Therapiestandard ab?**

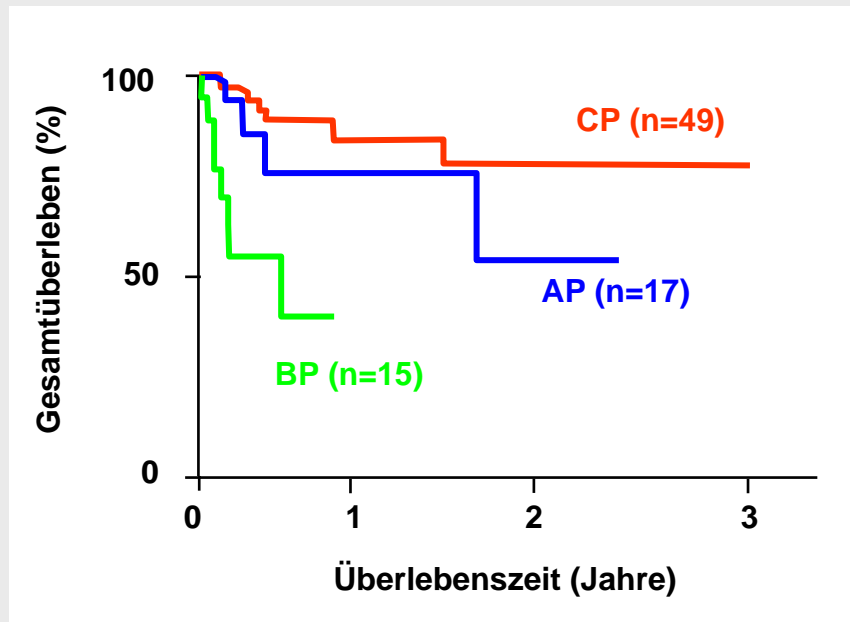
Studiendesign / Hintergrund

- **Derzeit verfügbare TKI wirken nicht bei der T315I-Mutation**
- **Omacetaxin: Kein TKI, inhibiert Proteintranslation, insbesondere bei kurzlebigen Onkoproteinen wie Cyclin D1, c-myc**
- **Früher bekannt als Homoharringtonin (Alkaloid aus der Kopfeibe)**
- **1,25 mg/m² 2x tgl. sc. 2 Wo., dann 2 Wo Pause**
- **Erhaltungsther. nach CHR 1 Wo, 3 Wo. Pause**



Cephalotaxus harringtonia

Omacetaxine bei CML mit T315I Mutation. ASH 09; #644



Ergebnisse

- 49 Pat CML in CP: 86% CHR, 27% MCyR + 18% CCyR
- Myelosuppression häufigste NW, Wirksamkeit bei AP / BP schlechter

Schlussfolgerungen

- Dauerhaftes hämatologisches und zytogenetisches Ansprechen
- Ambulante sc. Therapie
- Neue Behandlungsoption für Pat. mit CML und T315I-Mutation

CML 2009/10: Was kommt nach Imatinib 400 mg 1x1?

Optimierung der Therapie mit Imatinib:

- **optimale Dosis von Imatinib: >400 (600?) mg**
- **zusätzlich Interferon verbessert Ansprechen**

Weglassen von Imatinib nach längerer CMR ist nicht zwangsläufig mit einem Rezidiv verbunden

Was machen die anderen Tyrosinkinaseinhibitoren?

- **Dasatinib-Primärther.: Schnelles Ansprechen**
- **Nilotinib: Schnelles Ansprechen, zukünftiger Standard, da signifikant weniger Rückfälle**

Ein alter Bekannter mit neuem Namen: Omacetaxin