

09. Dezember 2019

CML: TIGER-Studie bestätigt tiefes und anhaltendes molekulares Ansprechen unter Nilotinib-basierter Therapie

Die Erstlinienbehandlung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase (CML-CP) mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Nilotinib (Tasigna®) oder einer Kombination aus Nilotinib und pegyliertem Interferon-alpha 2b (PEG-IFN α) führt zu einer hohen Rate an tiefen, langanhaltenden Remissionen. Ein tiefes molekulares Ansprechen - die Voraussetzung für ein späteres Absetzen der TKI-Behandlung - kann mit der Kombination aus Nilotinib und PEG-IFN α schneller und häufiger erreicht werden als mit der Nilotinib-Monotherapie. Das sind die Ergebnisse einer Interimsanalyse der TIGER-Studie, die Prof. Dr. Andreas Hochhaus, Jena, bei der 61. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) in Orlando, Florida, als Oral Presentation vorstellte (1).

Die Behandlung der CML hat sich in den vergangenen Jahren wesentlich weiterentwickelt. CML-spezifische TKI der zweiten Generation wie Nilotinib haben in klinischen Studien ihre Überlegenheit gegenüber dem Erstgenerations-TKI Imatinib hinsichtlich des Erreichens rascherer und tieferer Remissionen gezeigt (2). Auch im Langzeitverlauf zeigt Nilotinib gegenüber Imatinib eine erhöhte Rate an molekularen Remissionen, ein reduziertes Risiko für eine CML-Progression in akzelerierte Phasen und/oder Blastenkrise sowie ein vermindertes Risiko für CML-assoziierte Mortalität (2).

Aktuelle Studien wie die TIGER-Studie untersuchen nun, ob die molekularen Ansprechraten noch weiter gesteigert werden können, wenn Nilotinib mit pegIFN α kombiniert wird. Die Rationale für diese Therapieintensivierung besteht darin, dass auch für Imatinib eine Steigerung der Ansprechraten durch Kombination mit pegIFN α gezeigt werden konnte (3). Nun deuten Interimsdaten der TIGER-Studie an, dass dies voraussichtlich für die Kombination aus Nilotinib und pegIFN α ebenso der Fall ist.

Die TIGER-Studie vergleicht die Therapie von Patienten mit CML-CP mit Nilotinib (300 mg bid), kombiniert mit der Gabe von pegIFN α (30-50 μ g/Woche), randomisiert mit einer Nilotinib-Monotherapie (300 mg bid) (3). An die mindestens 24-monatige Induktionstherapie schließt sich bei Erreichen einer „major molecular response“ (MMR: $\leq 0,1\%$ BCR-ABL^{IS}) eine Erhaltungstherapie für mindestens weitere 24 Monate an. Diese besteht im Monotherapiearm aus einer Fortführung der Nilotinib-Therapie, im Kombinationsarm aus einer Therapie mit pegIFN α (50 μ g/Woche). Bei Erreichen einer mindestens 12 Monate anhaltenden MR⁴ ($<0,01\%$ BCR-ABL^{IS}) ist in beiden Armen ein Absetzversuch vorgesehen. Primäre Endpunkte der Studie sind die MMR-Rate nach 18 Monaten sowie die Möglichkeit des Absetzens bei stabiler MR⁴ nach den jeweiligen Erhaltungstherapien.

Wie Prof. Dr. Hochhaus in Orlando berichtete, wurden 692 Patienten in Deutschland, Österreich und der Schweiz in die Studie eingeschlossen. 353 wurden in den Nilotinib-Monotherapie- und 339 in den Kombinationsarm randomisiert. Die mediane Beobachtungszeit seit der Rekrutierung betrug 44,6 Monate. Derzeit haben 225 Patienten bereits eine therapiefreie Remission (TFR) erreicht. Hochhaus stellte die finalen Ergebnisse zur MMR nach 18 Monaten vor, also zum ersten primären Endpunkt. Sie betragen 81,9% für Nilotinib mono und 86,5% für Nilotinib/pegIFN α und unterschieden sich damit nicht signifikant ($p=0,13$). Im Gegensatz dazu führte die Therapieintensivierung mit pegIFN α im Vergleich zur Nilotinib-Monotherapie zu einer signifikant höheren Rate an MR⁴ (49,0% vs. 39,2% vs. $p=0,022$) und MR^{4,5} ($<0,0032\%$ BCR-ABL^{IS}: 32,6% vs. 23,1%; $p=0,0097$) (1). Darüber

hinaus erreichten die Patienten unter der Kombinationstherapie deutlich früher tiefe molekulare Remissionen: Die mediane Zeit bis zum Erreichen einer MR⁴ betrug unter Nilotinib mono 21,0 Monate gegenüber 12,0 Monaten unter der Kombination, die mediane Zeit bis zum Erreichen einer MR^{4,5} entsprechend 36,0 vs. 22,1 Monate. Die Patienten, die alle Medikationen abgesetzt hatten, hatten gute Chancen, anhaltend in molekularer Remission zu verbleiben. Für die 225 Patienten, die bereits in TNF waren, betrug die Wahrscheinlichkeit, ihre MMR zu erhalten und folglich kein molekulares Rezidiv zu entwickeln, 63% (1). Wie schon in andern Studien zuvor erwies sich auch in der TIGER-Studie ein frühes molekulares Ansprechen nach 3 Monaten als prädiktiv für das spätere Erreichen einer MMR (1). Hinsichtlich der dokumentierten Nebenwirkungen aller Grade unterschieden sich die Nilotinib-Monotherapie und -kombinationstherapie nicht, aber unter der Kombination waren Nebenwirkungen von Grad 3 bis 5 häufiger, etwa ein Anstieg der Alanin-Aminotransferase (ALAT) und eine Reduktion der Neutrophilenzahl.

Bislang deuten die Interimsdaten der TIGER-Studie an, dass die Therapie mit Nilotinib in Kombination mit pegIFN α gegenüber der ebenfalls hochwirksamen Nilotinib-Monotherapie häufiger und früher zu tiefen Remissionen führt. Ob die Intensivierung der Therapie durch Addition von PEG-IFN langfristig mehr Patienten die Chance eröffnet, eine therapiefreie Remission zu erreichen und diese auch aufrechtzuerhalten, muss die finale Auswertung der Studie zeigen, die für 2021 erwartet wird.

Dr. Claudia Schöllmann

Quelle: ASH 2019

Literatur:

(1) Hochhaus A et al. Nilotinib vs. Nilotinib plus pegylated interferon alpha (Peg-IFN) induction and Nilotinib or peg-IFN maintenance therapy of newly diagnosed BCR-ABL1 positive chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (TIGER Study): The Addition of Peg-IFN is associated with higher rates of deep molecular response. Oral Presentation im Rahmen der 61. Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) am 8. Dezember 2019 in Orlando, Florida, USA, [Abstract 495](#)

(2) Hochhaus A et al. *Leukemia*. 2016;30(5):1044-1054

(3) Preudhomme C et al. *N Engl J Med* 2010; 363:2511-2521