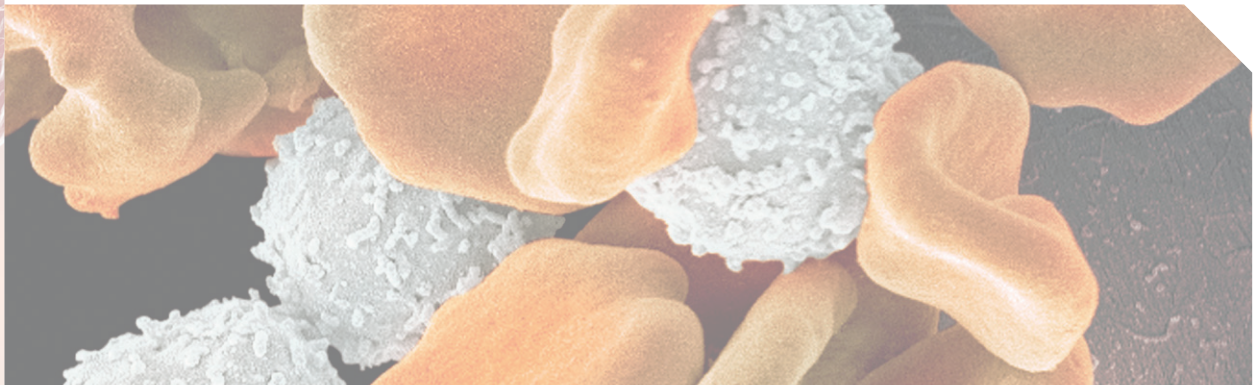


# GUNSTIGE LANGETERMIJN-UITKOMSTEN NA RESPONS-AFHANKELIJKE DOSISREDUCTIE VAN PONATINIB BIJ CP-CML

Drs. Marjolein Haakman-Groot, drs. Peter van Rijn



Bij patiënten met chronische myeloïde leukemie in de chronische fase ('chronic-phase chronic myeloid leukemia', CP-CML) die resistentie ontwikkelen tegen een 2<sup>e</sup> generatie tyrosinekinaseremmer ('tyrosine kinase inhibitor', TKI), wordt de overstap naar een 3<sup>e</sup> generatie TKI geadviseerd. Daarbij ligt een uitdaging in het bepalen van een optimale toediening met het oog op de gewenste respons en de te vermijden toxiciteit. Een recent bijgewerkte analyse van 3-jaars resultaten van de fase II-studie OPTIC laat zien dat met een nieuw doseringsschema voor ponatinib een optimale baten-risicoverhouding wordt bereikt. Dit schema start met een dosering van 45 mg ponatinib per dag gevolgd door een dosisverlaging naar 15 mg per dag na het bereiken van een *BRC-ABL* ≤1%-respons.

De meeste patiënten met CP-CML vertonen gunstige uitkomsten bij een behandeling met een TKI.<sup>1</sup> Toch zijn er ook patiënten bij wie een verandering van de TKI-behandeling is aangewezen op grond van onvoldoende effectiviteit en/of bijwerkingen. Van patiënten die resistentie ontwikkelen tegen een 2<sup>e</sup> generatie TKI en sequentieel worden overgezet naar een andere 2e generatie TKI heeft slechts een minderheid (circa 21-35%) kans op een complete cytogenetische respons (CCyR).<sup>2-7</sup> Direct overstappen van een 2<sup>e</sup> generatie TKI naar de 3<sup>e</sup> generatie TKI ponatinib is dan het advies.<sup>7,8</sup>

## PONATINIB

Ponatinib is een potent werkende 3<sup>e</sup> generatie TKI die *BCR-ABL1* remt met of zonder kinasemutatie, inclusief de *T315I*-mutatie.<sup>9</sup> In de fase II-studie PACE werd de robuuste klinische activiteit van ponatinib aangetoond bij CP-CML-patiënten (n=283) die resistent waren tegen twee of meer TKI's of bij patiënten die de *BCR-ABL1 T315I*-mutatie hadden.<sup>10,11</sup> Na behandeling met ponatinib ontstonden snelle, diepe en duurzame responsen en een gunstige overleving (5-jaars algehele overleving van 73% bij CP-CML), ondanks dat 80% van de patiënten met CP-CML resistent waren tegen een eerdere behandeling.<sup>11</sup> Bij 31% van de deelnemers werden echter arteriële occlusieve bijwerkingen ('arterial occlusive events', AOE's) gerapporteerd. Om deze bijwerkingen nader te onderzoeken werd een post-hoc-analyse uitgevoerd over drie klinische studies met ponatinib bij patiënten met Ph-positieve leukemie.<sup>12</sup>

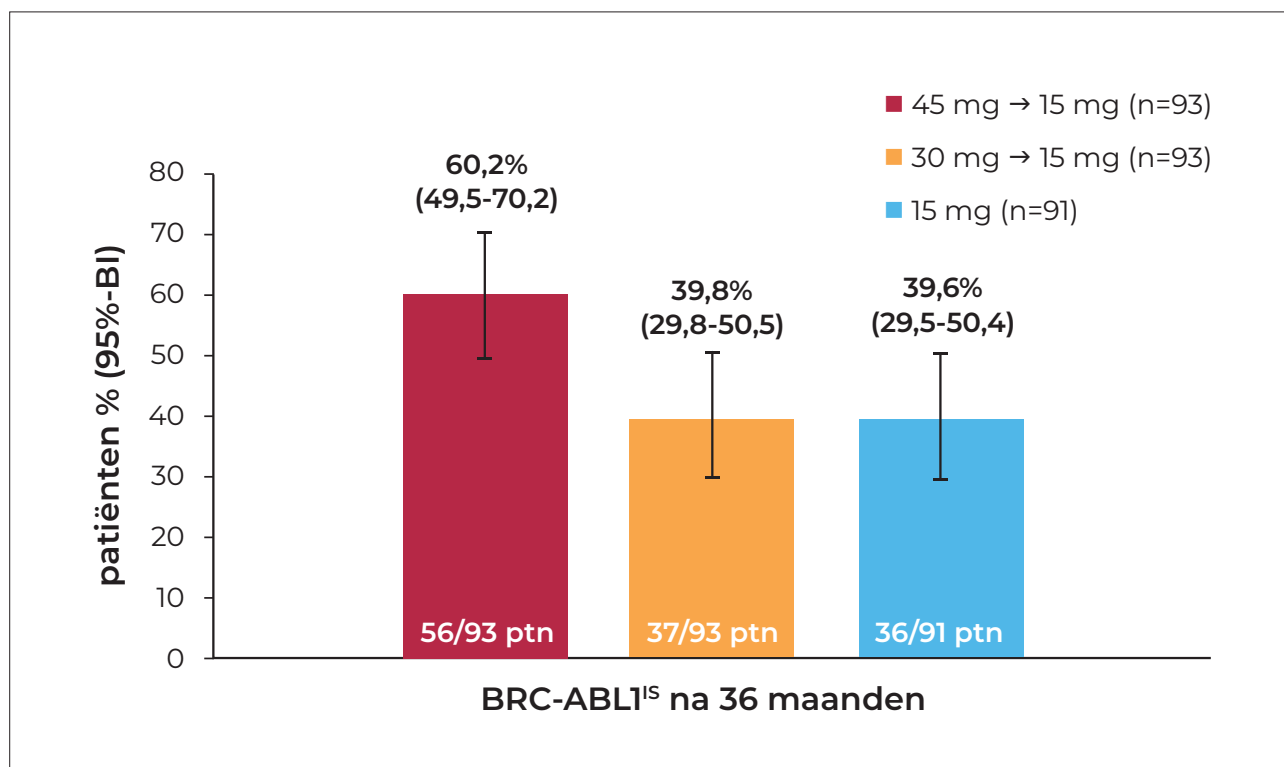
Hieruit werd geconcludeerd dat elke dosisreductie van 15 mg gepaard gaat met een 33% lagere kans op een AOE. Om de impact van de dosering van ponatinib op de veiligheid en werkzaamheid beter te begrijpen, werd de fase II-studie Optimizing Ponatinib Treatment in CP-CML (OPTIC) opgezet.

### 3-JAARS FOLLOW-UP MET RESPONS-AFHANKELIJKE DOSERINGSSHEMA'S

De wereldwijde, multicenter fase II-studie OPTIC is de eerste studie, waarin prospectief een strategie voor responsafhankelijke dosisreductie van ponatinib wordt onderzocht teneinde de baten-risicoverhouding van een ponatinib bij CP-CML-patiënten te optimaliseren.<sup>13</sup> Vrijwel alle patiënten in deze studie waren resistent op de voorgaande TKI-behandeling en ontvingen ponatinib met een startdosis van 45 mg (cohort A; n=94), 30 mg (cohort B; n=94) of 15 mg (cohort C; n=94) per dag. Bij deelnemers die initieel 45 of 30 mg ponatinib per dag ontvingen werd de dosis verlaagd naar 15 mg per dag na het bereiken van een respons van  $BRC-ABL \leq 1\%$ . Indien nodig kon de dosis weer worden opgehoogd naar de startdosering. Bij eventuele bijwerkingen kon de

dosering in alle cohorten worden afgeschaald naar minimaal 10 mg ponatinib per dag. Het primaire eindpunt voor de werkzaamheid van de OPTIC-studie (het percentage CP-CML-patiënten met  $BRC-ABL \leq 1\%$  na 12 maanden) werd behaald. In alle drie cohorten werd werkzaamheid gezien, waarvan de hoogste respons werd bereikt in de 45 mg-arm. Ook was in alle cohorten het aantal AOE's verminderd. De beste baten-risicoverhouding werd bereikt in de groep met een startdosis van 45 mg ponatinib.

Tijdens het jaarlijkse congres van de American Society of Hematology (ASH) in 2022 werd een analyse van de 3-jaars resultaten van de OPTIC-studie gepresenteerd.<sup>14</sup> Op het moment van de analyse was de mediane follow-upduur 54 maanden. In deze analyse bleek het aantal patiënten dat  $BRC-ABL \leq 1\%$  had bereikt verder te zijn opgelopen ten opzichte van de eerdere analyse na 12 maanden. Na 36 maanden bleek 60,2% (95%-BI: 49,5-70,2) van het 45 mg-cohort (n=93)  $BRC-ABL \leq 1\%$  te hebben bereikt. In de 30 mg-arm (n=93) was dit het geval bij 39,8% (95%-BI: 29,8-50,5) van de deelnemers en in de 15 mg-arm (n=91) behaalde 39,6% (95%-BI: 29,5-50,4) van de patiënten  $BRC-ABL \leq 1\%$  (zie Figuur 1).



**Figuur 1.** Het percentage CP-CML-patiënten na 36 maanden dat in de OPTIC-studie  $BRC-ABL \leq 1\%$  heeft bereikt na behandeling met 15, 30 of 45 mg ponatinib per dag.<sup>14</sup>  
In de 45 mg- en 30 mg-armen werd de dosis verlaagd naar 15 mg bij het bereiken van  $BRC-ABL \leq 1\%$ .

**DE 3-JAARS ANALYSE TOONT AAN DAT MET PONATINIB IN EEN STARTDOSIS VAN 45 MG, VERMINDERD NAAR 15 MG BIJ HET BEREIKEN VAN EEN BCR-ABL<sup>15</sup> ≤1%-RESPONS, EEN OPTIMALE BATEN-RISICOVERHOUDING WORDT BEREIKT.**

Patiënten met een *T315I*-mutatie bereikten aanzienlijk vaker *BCR-ABL1* ≤1% indien zij startten met 45 mg ten opzichte van de 30 mg- of de 15 mg-arm. Ook bij patiënten met een *BCR-ABL1*-mutatie anders dan *T315I* of patiënten zonder *BCR-ABL1*-mutatie werd een hoger responspercentage *BCR-ABL1* ≤1% gezien in de 45 mg-arm al was dit voordeel minder groot. Bij deelnemers in de 45 mg- en 30 mg-armen kon de dosering van ponatinib worden verlaagd als zij *BCR-ABL1* ≤1% bereikten.

### **DOSISOPTIMALISATIE VERMINDERT ARTERIËLE OCCLUSIEVE BIJWERKINGEN**

Behandelingsgerelateerde bijwerkingen ('treatment-emergent adverse events', TEAE's) werden bij vrijwel alle deelnemers gezien ongeacht de behandelarm. Graad 3-4 bijwerkingen kwamen voor bij iets meer dan 60% in alle drie de behandelarmen. Ongeveer 20% van de deelnemers in alle cohorten staakte de behandeling vanwege opgetreden bijwerkingen. Dosisverlagingen en -onderbrekingen vanwege TEAE's kwamen meer voor in de 45 mg-arm (resp. 49% en 78%) dan in de 30 mg-arm (resp. 36% en 67%) en 15 mg-arm (resp. 32% en 62%). De meest voorkomende TEAE's graad 3-5 (trombocytopenie, neutropenie, arteriële hypertensie en anemie) leken niet vaker voor te komen in het 45 mg-cohort. AOE's van graad 3-4 kwamen voor bij 6% van de patiënten behandeld in het 45 mg-cohort, 6% in het 30 mg-cohort en 4% in het 15 mg-cohort.

Volgens de onderzoekers toont deze analyse na 3 jaar aan dat de op respons gebaseerde doseringsschema's voor ponatinib een beheersbare veiligheid op lange termijn bieden. Daarbij wordt met een startdosis van 45 mg, verminderd naar 15 mg bij het bereiken van een *BCR-ABL1*<sup>15</sup> ≤1%-respons, een optimale baten-risicooverhouding bereikt. Deze respons wordt in verband gebracht met een robuust overlevingsvoordeel op langere termijn bij patiënten met CP-CML, die resistent zijn geworden tegen

behandeling met een 2<sup>e</sup> generatie *BCR::ABL1* TKI, ongeacht de aanwezigheid van *BCR::ABL1*-mutaties.<sup>14</sup>

### **REFERENTIES**

1. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, et al. Chronic Myeloid Leukemia, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(10):1385-1415.
2. Garg RJ, Kantjarian H, O'Brian S, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood* 2009;114(20):4361-8.
3. Lipton JH, Bryden P, Sidhu MK, et al. Comparative efficacy of tyrosine kinase inhibitor treatments in the third-line setting, for chronic-phase chronic myelogenous leukemia after failure of second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Res*. 2015;39:58-64.
4. Ibrahim AR, Paliompeis C, Bua M, et al. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. *Blood* 2010;116:5497-500.
5. Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia* 2010;24(7):1299-1301.
6. Garcia-Gutierrez JV, Maestro B, Casado LF, et al. Outcomes of chronic myeloid leukemia (CML) patients who stopped second generation tyrosine kinase inhibitors (@GTKIs) as second line treatment. Results of the CML Spanish National Registry (RELMC). *Blood* 2012;120(21): Abstract 3764.
7. Hochhaus A, Gambacorti-Passerini C, Abboud C, et al. Bosutinib for pretreated patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: primary results of the phase 4 BYOND study. *Leukemia* 2020; 34(8):2125-37.
8. Haddad FG, Issa GC, Jabbour E, et al. Ponatinib for the treatment of adult patients with resistant or intolerant Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Exp Opin Pharmacother* 2022;23:751-8.
9. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell*. 2009;16(5):401-12.
10. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. PACE Investigators. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome positive leukemias. *N Engl J Med* 2013;369(19):1783-96.
11. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE-trial. *Blood* 2018;132(4):393-404.
12. Dorer DJ, Knickerbocker RK, Bacarani M, et al. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Leuk Res* 2016;48:84-91.
13. Cortes J, Apperley J, Lomaia E, et al. Ponatinib dose-ranging study in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a randomized, open-label phase 2 clinical trial. *Blood* 2021;138:2042-50.
14. Cortes J, Deininger M, Lomaia E, et al. Three-year update from the OPTIC trial: A dose-optimization study of 3 starting doses of ponatinib. Gepresenteerd tijdens ASH 2022; abstract 620.