

Pressekonferenz

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Zeitlich begrenzte chemotherapiefreie Behandlung in der Erstlinientherapie

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Die European Medicines Agency (EMA) hat Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab eine Zulassungserweiterung erteilt. Ärzte können die Kombination nun als Erstlinientherapie bei CLL einsetzen. Auch die Aufnahme in Therapieempfehlungen ist bereits erfolgt.

Die Daten der zugehörigen CLL-14-Studie stellten Referenten auf einer Web-Pressekonferenz der Firma AbbVie im April 2020 vor.

In der Erstlinientherapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) stehen je nach Mutationsstatus und Zustand der Patienten mehrere Chemoimmuntherapien oder der Tyrosinkinasehemmer Ibrutinib zur Verfügung. Die Chemoimmuntherapien werden zeitlich begrenzt verabreicht, können jedoch zu schweren Immundefekten oder sekundären Neoplasien führen. Die zielgerichtete Therapie mit Ibrutinib muss dafür kontinuierlich verabreicht werden.

Daher untersuchten die Autoren der CLL-14-Studie, ob die chemotherapiefreie Kombination aus dem Bcl-2-Inhibitor Venetoclax (Venclyxto®) und dem Anti-CD-20-Antikörper Obinutuzumab (Gazyvaro®) eine Alternative in der Erstlinientherapie sein könnte. Die Behandlungsdauer war zeitlich begrenzt und betrug 48 Wochen.

Studie in der Erstlinientherapie

Bei den Teilnehmern der CLL-14-Studie (NCT 02242942) [1] handelte es sich um

nicht vorbehandelte, behandlungsbedürftige Patienten, die zusätzlich zur CLL unter weiteren Vorerkrankungen litten (unfit, Abb. 1). Im Median waren sie 72 Jahre alt und hatten eine Creatinin-Clearance von 66 ml/min. Die genetischen Prognosefaktoren für einen ungünstigen Verlauf waren in beiden Gruppen ähnlich. Die Koordinatoren randomisierten 432 Patienten in zwei Behandlungsarme:

- Venetoclax: p. o., 5-wöchige Aufdosierung beginnend mit Zyklus 1 am Tag 22 [20, 50, 100, 200, 400 mg], dann 400 mg täglich bis zum Ende von Zyklus 12
- Chlorambucil: p. o., 0,5 mg/kg Körpergewicht an Tag 1 und Tag 15 der Zyklen 1–12, alle 28 Tage

In beiden Fällen erfolgte die Kombination mit Obinutuzumab: Infusion, 1000 mg an Tag 1 (oder 100 mg an Tag 1 und 900 mg an Tag 2), 8 und 15 des 1. Zyklus; 1000 mg an Tag 1 der Zyklen 2 bis 6, alle 28 Tage. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), beurteilt durch die Prüfarzte.

Längeres progressionsfreies Überleben

Nach zwei Jahren betrug das PFS in der Venetoclax-Gruppe 88,2 % (95%-Konfidenzintervall [KI] 83,7–92,6) versus 64,1 % (95%-KI 57,7–70,8) in der Chlorambucil-Gruppe. Nach drei Jahren waren es 81,9 % versus 48,5 %. Dieser Vorteil zeigte sich ebenfalls in allen genetischen Subgruppen.

Auch beim Gesamtansprechen und der minimalen Resterkrankung (MRD) zeigten sich Vorteile für den Venetoclax-Arm. Beim Gesamtüberleben konnten die Autoren keinen Unterschied feststellen.

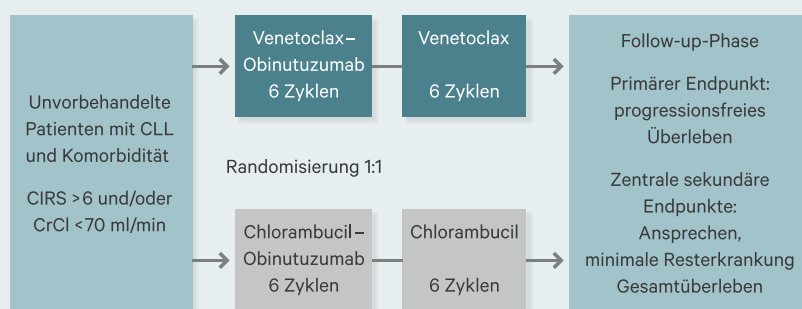


Abb. 1. Design CLL-14-Studie;

CIRS: cumulative illness rating scale; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CrCl: Creatinin-Clearance

Die Beiträge in der Rubrik Pressekonferenzen werden von freien Journalisten im Auftrag der Redaktion verfasst. Die Herausgeber der Zeitschrift übernehmen keine Verantwortung für diesen Heftteil.

Tumor-Lyse-Syndrom

Es kommt zur Entgleisung des Stoffwechsels. Abbauprodukte, die bei der Zerstörung des Tumors entstehen, überfordern die Nierenfunktion und können die Nieren schädigen. Venetoclax muss daher einschleichend und nach dem Therapiebeginn mit Obinutuzumab verabreicht werden (siehe Studiendesign). Zusätzlich muss der Patient ausreichend trinken (1,5 bis 2 Liter pro Tag) und Allopurinol einnehmen.

Kein Tumor-Lyse-Syndrom

Die häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen betrafen in beiden Armen das blutbildende System oder es handelte sich um Infektionen. Im Venetoclax-Arm traten bei 78,8 % der Patienten Nebenwirkungen der Grade 3 bis 4 auf (vs. 76,6 % unter Chlorambucil). Ein klinische relevantes Tumor-Lyse-Syndrom beobachteten die Studienärzte nicht (**Kasten**).

In der Venetoclax-Gruppe kam es zu 16 (8 %) Todesfällen versus 8 (4 %) unter Chlorambucil. 11 beziehungsweise 4 Patienten verstarben nach Behandlungsende.

Zulassung und Leitlinien

Seit März 2020 ist Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab als Erstlinientherapie der CLL zugelassen. Die Deutsche CLL-Studiengruppe (GCLLSG) hat ihren offiziellen Behandlungsalgorithmus auf Basis der CLL-14-Studie aktualisiert. Bei unfitten Patienten ist die Kombination Venetoclax plus Obinutuzumab nun als Option für eine behandlungsbedürftige Erkrankung aufgenommen worden. Auch für fitte Patienten ist die Kombination bereits aufgeführt. Man möchte aber noch die Ergebnisse der CLL-13-Studie abwarten.

Fazit

Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab ist die erste chemotherapiefreie Behandlungsoption in der Erstlinientherapie der CLL, die zeitlich auf unter ein Jahr begrenzt ist. Die zeitliche Begrenzung

ist möglich, da die sehr geringe minimale Resterkrankung unter der Therapie auf lange Remissionen hindeutet. Der Arzt muss die Auswahl der Therapie zusammen mit seinem Patienten diskutieren. Dabei spielen die jeweiligen spezifischen Nebenwirkungen, aber auch die jeweilige praktische Umsetzung der Therapie eine Rolle.

Quelle

Prof. Dr. Barbara Eichhorst, Köln, Dr. Kirsten Fischer, Köln, Dr. Ingo Schwaner Berlin; Online-Fachpressekonferenz „Endlich & zielgerichtet in der CLL-Erstlinie – neue Zulassung für CLL-Kombinationsregime mit Venetoclax“, veranstaltet von AbbVie, 1. April 2020.

Literatur

1. Fischer K et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 2019;380:2225–36.

Multiple Sklerose

Alemtuzumab bleibt als mögliche Therapieoption erhalten

Christine Vetter, Köln

Der monoklonale Antikörper Alemtuzumab wurde jüngst in einem Artikel-20-Verfahren eingehend hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Sicherheit geprüft. Der Wirkstoff bleibt weiterhin für die Behandlung der multiplen Sklerose zugelassen, allerdings mit etwas modifiziertem Indikationsspektrum und genaueren Angaben zur Überwachung der Patienten, so das Fazit bei einer Web-Pressekonferenz von Sanofi Genzyme im März 2020.

Mit Alemtuzumab (Lemtrada®) wurden inzwischen weltweit rund 24 000 Patienten mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose (RRMS) behandelt, davon 3000 in Deutschland. Der Wirkstoff wurde im Rahmen eines umfas-

senden Studienprogramms einschließlich Real-World-Studien untersucht und es liegen inzwischen Therapieerfahrungen über nahezu zehn Jahre vor. Dabei hat sich Alemtuzumab als hochwirksame Therapieoption erwiesen. Allerdings

wurden in jüngster Zeit einige sehr seltene Nebenwirkungen berichtet, die zu einer Neubewertung des Wirkstoffs geführt haben.

Geschärft wurden dabei die Indikationen für Alemtuzumab [2]. Eine Behandlung mit dem monoklonalen Antikörper ist demnach angezeigt

- bei Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz vollständiger und angemessener Behandlung mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) sowie
- bei Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierender MS (RRMS), definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr und mit einer oder mehr Gadolinium-anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

MS-Therapie mit „Weitblick“

Für die Alemtuzumab-Therapie spricht zunächst die gute klinische Wirksamkeit des Antikörpers. Dieser führte in den Zulassungsstudien wie auch in Real-World-Untersuchungen wie der deutschen Studie TREAT-MS zu einer signifikanten, von der jeweiligen Vortherapie unabhängigen Reduktion der Schubrate, zu einer Krankheitsstabilisierung auch bei hochaktiven Patienten und dabei auch zu einer Stabilisierung oder sogar Verbesserung des EDSS-Werts (Expanded disability status scale) [5, 7].

Dabei wird mit Alemtuzumab eine Impulstherapie realisiert: Der Wirkstoff wird in zwei Behandlungsphasen im Abstand von einem Jahr verabreicht – ohne dass die Patienten in der Zwischenzeit eine MS-spezifische Behandlung erhalten. Die lang anhaltende Wirksamkeit erklärt sich durch das Wirkprinzip: Es kommt unter Alemtuzumab zur Depletion von T- und B-Zellen mit anschließender Repopulation und damit zu einer Reorganisation des Immunsystems [2].

Das Sicherheitsprofil war in der Studie TREAT-MS insgesamt ähnlich wie das in den Zulassungsstudien. Allerdings zeigte sich ein tendenziell steigendes Nebenwirkungsrisiko bei fortgeschrittener Erkrankung und verschiedenen Vortherapien, was die Bedeutung einer frühzeitigen Behandlung unterstreicht [7].

Therapiewechsel lohnt sich

Dennoch profitieren von der Impulstherapie auch Patienten, bei denen unter anderen MS-Therapeutika wie beispielsweise Fingolimod oder Natalizumab keine adäquate Krankheitskontrolle erwirkt

wird. Bei einem Wechsel von Fingolimod zu Alemtuzumab zeigten sich sogar bei lange vorbestehender Erkrankung und anhaltender Krankheitsaktivität eine Stabilisierung und Verbesserung der klinischen Aktivität sowie eine Reduktion der MRT-Aktivität [4, 6].

Alemtuzumab kann offenbar auch die Konversion der RRMS zu einer sekundär progredienten MS (SPMS) hemmen. Darauf weisen Befunde der CARE-MS-II-Studie bei vorbehandelten Patienten hin: Nur 3,7 % der Studienteilnehmer erfüllten nach sechs Jahren die Kriterien einer SPMS nach Lorscheider [1, 3]. Bei Anwendung der Lorscheider-Kriterien auf die MS-Base-Population konvertierten über einen Zeitraum von 5,8 Jahren hingegen 18 % der RRMS-Patienten zu einer SPMS.

Auch auf seltene potenzielle Nebenwirkungen achten

Die häufigsten Nebenwirkungen unter Alemtuzumab sind infusionsbedingte Reaktionen wie Ausschlag, Kopfschmerzen und Fieber sowie Infektionen von leichtem bis mittlerem Schweregrad. Es können sekundäre Autoimmunereignisse wie Schilddrüsenerkrankungen, eine idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), Nephropathien und Zytopenien auftreten [2]. Aufgrund der berichteten sehr seltenen Nebenwirkungen wurden weitere Kontraindikationen formuliert wie schwere aktive Infektionen, eine unkontrollierte Hypertonie sowie ein Schlaganfall, eine Angina pectoris oder ein Myokardinfarkt in der Anamnese. Wie bisher auch müssen Patienten nach einer Behandlung mit Alemtuzumab 48 Mo-

nate lang hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen überwacht werden. Bei frühzeitiger Erkennung sind auftretende Autoimmunreaktionen in aller Regel gut zu beherrschen. Die Behandlung sollte zudem durch erfahrene Mediziner und in Zentren erfolgen, bei denen im Bedarfsfall eine rasche intensivmedizinische Versorgung möglich ist [2].

Quelle

Vorträge von Professor Dr. Dr. Dr. Sven Meuth, Münster, und Dr. Ulrich Engelmann, Sanofi Genzyme, Neu-Isenburg, im Rahmen der Web-Pressekonferenz „Therapieentscheidung mit Weitblick – Alemtuzumab im Fokus“, 17. März 2020, veranstaltet von Sanofi Genzyme.

Literatur

1. Coles AJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;380:1829–39.
2. Fachinformation Lemtrada®, Stand Januar 2020.
3. Horakova D, et al. Alemtuzumab-treated patients with relapsing-remitting MS show low rates of conversion to secondary progressive MS: 6-year follow-up of CARE-MS I and II. *Mult Scler J* 2017;23(Suppl 3):427–679, P1195.
4. Huhn K, et al. Alemtuzumab as rescue therapy in a cohort of 50 relapsing-remitting MS patients with breakthrough disease on fingolimod: a multi-center observational study. *J Neurol* 2018;265:1521–7.
5. Montalban X, et al. Alemtuzumab maintains efficacy on clinical and MRI disease activity outcomes, including slowing of brain volume loss, over 9 years in RRMS patients: CARE-MS I follow-up (TOPAZ study). *Mult Scler* 2019;25(Suppl 2):357–580, P974.
6. Pfeuffer S, et al. Efficacy and safety of alemtuzumab versus fingolimod in RRMS after natalizumab cessation. *J Neurol* 2019;266:165–73.
7. Ziemssen T, et al. TREAT-MS study of real-world effectiveness of alemtuzumab in RRMS patients in Germany: subgroup analysis by number of prior disease-modifying therapies. *Mult Scler* 2019;25(Suppl 2):357–580, P988.

**Die Arzneimitteltherapie im Arzneimittelinformations-Portal DrugBase**

<http://www.drugbase.de>

Inhalte der Arzneimitteltherapie zurückgehend bis 2005

Übergreifende Suchfunktion für die dort zusammengefassten Datenbanken

