

Chronische lymphatische Leukämie

Venetoclax in der Kombination mit Rituximab

Dr. Stefan Fischer, Stuttgart

Im Oktober 2018 wurde die Zulassung von Venetoclax auf eine Kombinationstherapie mit Rituximab in der Zweitlinie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) erweitert. Die zulassungsrelevanten Daten wurden auf einer Pressekonferenz der Firma AbbVie im November 2018 vorgestellt und diskutiert.

Die neue Kombinationstherapie aus Venetoclax (Venclyxto®, Abb. 1) und Rituximab setzt eine vorangegangene Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) voraus.

Im Gegensatz dazu wird Venetoclax seit 2016 als Monotherapie angewendet, wenn

- ein Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs keine Option darstellt und eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation vorliegt oder
- weder eine Chemoimmuntherapie noch ein Inhibitor des B-Zell-Rezep-

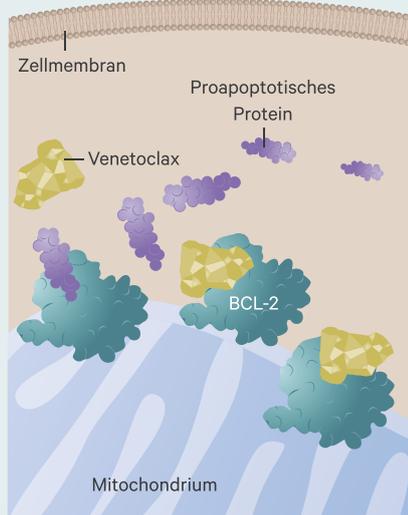


Abb. 1. Venetoclax bindet an BCL-2 und verdrängt proapoptotische Proteine. Dadurch werden die Permeabilisierung der äußeren Mitochondrienmembran initiiert, Caspasen aktiviert und die Apoptose induziert [nach AbbVie Deutschland]

tor-Signalwegs eine Option darstellen (bei Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation).

Der Einsatz der neuen Kombinationstherapie ist auf zwei Jahre begrenzt.

Höhere Wirksamkeit als Bendamustin

In der Phase-III-Studie Murano (Tab. 1) erhielten vorbehandelte Patienten entweder

- Venetoclax plus Rituximab oder
- Bendamustin plus Rituximab.

Das Patientenkollektiv war mit median 65 Jahren relativ jung. Nach Beurteilung durch das IRC (unabhängige Bewertungskommission) lag der Anteil des progressionsfreien Überlebens nach zwei Jahren bei 84,9 vs. 36,3 % (Venetoclax vs. Bendamustin). Der Unterschied war ebenfalls bei der Untersuchung der Subgruppen mit/ohne 17p-Deletion und mit/ohne TP53-Mutation vorhanden.

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie durch die Venetoclax-Therapie nicht signifikant verlängert.

Neutropenien und Tumor-Lyse-Syndrom beachten

Unter der Venetoclax/Rituximab-Kombination waren deutlich mehr Neutropenien (Grad 3/4) zu sehen als im Vergleichsarm (58 vs. 39 %). Auch ein Tumor-Lyse-Syndrom trat auf (3 %). Deshalb müssen

Tab. 1. Studiendesign Murano [1]

Erkrankung	relapsed/refractory CLL
Studienziel	Wirksamkeit von Venetoclax in der Therapie
Studientyp/Design	Randomisiert, Phase III, Open Label
Patienten	389
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> ■ Venetoclax plus Rituximab ■ Bendamustin plus Rituximab
Primärer Endpunkt	Progressionsfreies Überleben
Sponsor	Hoffmann-La Roche, AbbVie
Studienregisternummer	NCT02005471 (ClinicalTrials.gov)

CLL: chronische lymphatische Leukämie



Es stand in der AMT

Chronische lymphatische Leukämie nach Rückfall oder Resistenz: Verbesserte Resultate durch Kombination zielgerichteter Therapien. Arzneimitteltherapie 2016;36:104–6.



vor Therapiestart Bildgebung und aktuelle Laborkontrolle erfolgen. Zur Prophylaxe werden die folgenden Maßnahmen durchgeführt:

- Hydratation (zusätzlich 1,5 bis 2 Liter Wasser; 2 Tage vor Beginn bis Ende der Aufdosierung)
- Harnsäure-senkende Mittel bei entsprechendem Risiko
- Laboruntersuchungen vor jeder Dosiserhöhung und ggf. Überwachung nach Applikation

Fazit

Die Kombinationstherapie Venetoclax plus Rituximab ist eine weitere und potente Option in der Zweitlinientherapie. Die Aufnahme in die Leitlinien der DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie) ist geplant. In Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab könnte Venetoclax laut aktuellen Studiendaten in Zukunft auch in der Erstlinientherapie eine Option sein.

Quelle

Prof. Dr. med. Christian Reinhardt, Köln, Prof. Dr. med. Clemens-Martin Wendtner, Schwabing, Prof. Dr. med. Christina Theresa Rieger, Germering; Pressekonferenz anlässlich der Zulassungserweiterung für Venetoclax in der Indikation chronische lymphatische Leukämie (CLL), Frankfurt, 15. November, veranstaltet von AbbVie.

Literatur

1. Seymour JF, et al: LBA-2 venetoclax plus rituximab is superior to bendamustine plus rituximab in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia – Results from pre-planned interim analysis of the randomized phase 3 murano study. ASH 2017; Abstract #LBA-2.

Chronische myeloische Leukämie (CML)

Hohe molekulare Ansprechraten trotz Resistenz gegen Secondline-Tyrosinkinase-Inhibitoren

Dr. Günter Springer, Darmstadt

Ponatinib, der erste Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der 3. Generation für die CML-Behandlung, ist ein potenter Inhibitor unmutierter und mutierter BCR-ABL. In der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie PACE hatten selbst stark vorbehandelte Patienten in chronischer Phase eine gute Chance auf tiefe Remission und Langzeitüberleben.

Die Wirksamkeit von Ponatinib (Iclusig®) erstreckt sich auch auf die T315I-Mutation, die Resistenz gegen alle TKI der 1. und 2. Generation induziert. Zusätzlich zur umfassenden Wirksamkeit gegen BCR-ABL inhibiert Ponatinib andere molekulare Zielstrukturen wie FLT3, FGFR, VEGF, PDGFR und c-KIT.

PACE-Studie: finale Auswertung
Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ponatinib wurden in der Phase-II-Studie PACE evaluiert, in der 449 stark vorbehandelte Patienten mit CML oder Philadelphia-Chromosom-positiver ALL, darunter 270 CML-Patienten in chronischer Phase (CP), mit täglich 45 mg Ponatinib behandelt wurden [2]. Alle Patienten waren resistent (oder intolerant) gegen

Dasatinib oder Nilotinib, 60 % hatten vor Ponatinib ≥ 3 TKI bekommen. Die finale Auswertung der Patienten in chronischer Phase erfolgte nach einem Follow-up von 57 Monaten. Obwohl die Patienten gegen mindestens einen TKI der 2. Generation resistent waren und eine entsprechend ungünstige Prognose hatten, erzielten 60 % der Patienten eine gute (major: MCyR), 54 % eine komplette zytogenetische Remission (CCyR) [3]. Der Anteil der Patienten mit major molekularer Remission (MMR) betrug 40 %; 30 % bzw. 24 % erreichten eine molekulare Remission nach MR4- bzw. MR4.5-Kriterien (Abb. 1). Noch höhere Ansprechraten erzielten Patienten mit T315I-Mutation.

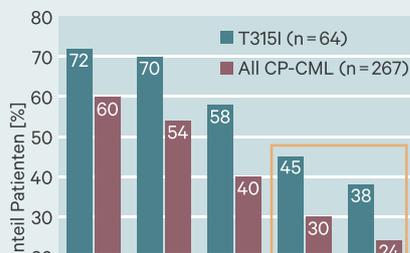


Abb. 1. Patienten mit CML in chronischer Phase (CP) bzw. T315I-Mutation, die unter der Behandlung mit Ponatinib ein gutes (major) molekulares Ansprechen (MMR) oder ein molekulares Ansprechen nach MR4- bzw. MR4.5-Kriterien erreichten [3].

Hoher Anteil mit tiefer Remission

Selbst mit drei TKI vorbehandelte Patienten hatten eine relativ gute Chance auf eine zytogenetische oder tiefe Remission (27 % mit MR4, 24 % mit MR4.5) [4]. Insgesamt profitierten jedoch Patienten, die nur einen oder zwei TKI bekommen hatten, von höheren Ansprechraten. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen war sehr kurz und betrug bis zum Eintritt einer kompletten zytogenetischen Response drei Monate, bis zu einer molekularen Response sechs Monate. Die Remissionen waren dauerhaft: 61 % der Patienten mit MMR konnten das Ansprechen bis zum Studienende aufrechterhalten. Die hohe CCyR- bzw. MMR-Rate spiegelte sich in einem hohen Anteil der Patienten mit progressionsfreiem Überleben (53 %) bzw. Gesamtüberleben nach fünf Jahren (73 %) wider.