Pressekonferenz

Akute lymphatische Leukämie (ALL)

Ponatinib: Tyrosinkinase-Inhibitor der dritten Generation

Dr. Susanne Heinzl, Reutlingen

Ponatinib ist bislang der einzige in der Zweitlinientherapie der Ph+ALL zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitor, der bei Patienten mit verschiedenen BCR-ABL-Mutationen wirkt, die eine Resistenz gegen Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten und zweiten Generation bewirken können – insbesondere mit T315I-Mutation. Seine Eigenschaften wurden bei einer Pressekonferenz der Incyte Biosciences Germany GmbH am 30. September 2017 in Stuttgart vorgestellt.

Seit Mitte 2013 ist mit dem pan-BCR-ABL-Inhibitor Ponatinib (Iclusig®) ein Tyrosinkinase-Inhibitor der dritten Generation zugelassen. Er wirkt als derzeit einziger Tyrosinkinase-Inhibitor auch bei T315I-Mutation sowie bei fast allen weiteren, nach gegenwärtigem Kenntnisstand, klinisch relevanten Einzelmutationen der BCR-ABL-Kinase (siehe auch **Kasten**). Ponatinib ist sowohl bei chronisch-myeloischer Leukämie (CML) zugelassen als auch bei Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ALL) bei Erwachsenen. Voraussetzung: Sie sind behandlungsresistent gegenüber Dasatinib, vertragen Dasatinib nicht und sind für eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet, oder weisen eine T315I-Mutation auf.

In der zulassungsrelevanten Phase-II-Studie PACE (Ponatinib Ph-positive acute lymphoblastic leukemia [ALL] and CML evaluation) konnte mit einer Ponatinib-Monotherapie bei 41 % der 32 stark vorbe-

handelten Ph+ ALL-Patienten eine komplette hämatologische Remission (CHR) erreicht werden. Eine gute zytogenetische Remission (MCyR) erzielten 47 % der Patienten, 38 % erzielten eine komplette zytogenetische Remission (CCyR) und 10 % eine tiefe molekulare Remission (CMR) [1]. Das mediane Gesamtüberleben betrug 7 Monate, mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 33 %.

Studien zur Erstlinientherapie

Durch eine Anwendung von Ponatinib in der Erstlinientherapie könnten möglicherweise die Selektion von bestimmten Klonen von vornherein und damit langfristig Rezidive verhindert werden. Erste Erfahrungen liegen mit der Kombination aus Ponatinib und einer hyperfraktionierten Therapie aus Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason (Hyper-CVAD) aus einer einarmigen Phase-II-Studie mit 37 zuvor unbehandelten Ph+ALL-Patienten vor [2]. Nach zwei Jahren lagen das krankheitsfreie Überleben

Infokasten

Etwa 90 % der erwachsenen ALL-Patienten erreichen heute eine Komplettremission, die Heilungschancen liegen bei > 50 %. Das Therapiespektrum wurde mit besserer Kenntnis biologischer Mechanismen enorm erweitert. Problematisch sind weiterhin Mutationen, die zu Resistenzen führen können. Ein Beispiel ist die BCR-ABL-T315I-Mutation, bei der Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Imatinib, Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib nicht wirksam sind.

und das Gesamtüberleben bei 81 % bzw. 80 %. Alle Patienten (100 %) erreichten ein komplettes Ansprechen (CR) und eine komplette zytogenetische Remission (CCyR), in 95 % der Fälle kam es zu einem guten molekularen Ansprechen (MMR) und bei 78 % zu einer tiefen molekularen Remission (CMR).

Quellen

Dr. Fabian Lang, Universitätsklinikum Frankfurt, Fachpressekonferenz „Die Bedeutung von Ponatinib (Iclusig®) in der Therapie der Philadelphia-Chromosom-positiven akuten lymphatischen Leukämie (Ph+ALL)“, Stuttgart, 30. September 2017, veranstaltet von Incyte Biosciences Germany GmbH, Martinsried.

Literatur

1. Cortes JE et al. A Phase 2 trial of ponatinib in philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783–96.
2. Jabbour E et al. Combination of hyper-CVAD with ponatinib as first-line therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia: a single-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16:1547–55.

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.