

31. Juli 2015

CML/ALL: Ponatinib – Aspekte im klinischen Alltag

Ponatinib (Iclusig®) stellt einen entscheidenden Fortschritt in der Behandlung therapieresistenter Patienten mit BCR-ABL-positiver Leukämie (CML und ALL) dar. Der TKI der dritten Generation wurde gezielt als Alternative für Patienten mit mutiertem BCR-ABL-Fusionsprotein entwickelt. „Ponatinib hat sich bisher als Therapieoption mit lang anhaltender antileukämischer Wirkung erwiesen“, kommentierte der Hämatologe PD Dr. med. Jürgen Novotny, Essen, die nachfolgend dargestellten klinischen Aspekte zum Einsatz von Ponatinib. „Speziell bei jungen Patienten, die auf eine Therapie mit einem TKI der zweiten Generation nicht ansprechen oder diese nicht vertragen, ist Ponatinib als Salvagetherapie eine gute Option und bei problematischen BCR-ABL-Mutationen klar indiziert.“

Hohe Wirksamkeit bei Resistenz gegen TKI der 2. Generation

Ponatinib wurde mittels molekularen Modelings entwickelt, um unmutiertes und mutiertes BCR-ABL einschließlich der gefürchteten T315I-Mutation zu hemmen. Diese besonders häufige Mutation führt zur Resistenz gegenüber allen anderen bisher verfügbaren TKI. In der Zulassungsstudie PACE erzielten unter Ponatinib 70% der CML-Patienten mit T315I-Mutation eine komplette zytogenetische und 72% eine gute molekulare Remission. In der stark vorbehandelten Kohorte ohne Mutation erreichten 39% mindestens eine gute molekulare Remission. Die Remissionen wurden schnell erreicht und waren dauerhaft. 83% waren auch nach drei Jahren noch mindestens in guter zytogenetischer Remission. Zu diesem Zeitpunkt waren 61% der Patienten progressionsfrei und 82% waren noch am Leben (1, 2). Das schnelle und tiefe Ansprechen auf Ponatinib war zudem mit einer besseren Prognose (3) verbunden.

Optimiertes Therapiemanagement wichtig

In der PACE-Studie waren etwa ein Fünftel der Patienten von Gefäßkomplikationen betroffen, zwei Drittel davon schwer. Es zeigte sich aber auch, dass das Risiko für Gefäßverschlüsse bei hoher Dosisintensität und bei Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren höher ist, und dass das Risiko mit einer Dosisreduktion deutlich sinkt, ohne dass die antileukämische Wirksamkeit von Ponatinib verloren geht (4). Es gilt daher die optimale Balance zwischen langfristiger Leukämiekontrolle und kardiovaskulärer Sicherheit zu finden. „Als Option kann die Anfangsdosis von 45 mg/Tag nach Erreichen eines hämatologischen Ansprechens nach drei Monaten auf 30 mg/Tag reduziert werden. Als weitere Möglichkeit könnte bereits initial eine reduzierte Dosis (30 mg/Tag) erwogen werden“, so Novotny. Dazu startet noch in diesem Jahr eine Dosisoptimierungsstudie mit drei Startdosierungen von Ponatinib im zugelassenen Therapiesetting. Aber auch für die Erstlinientherapie sind Studien mit reduzierter Dosis in Vorbereitung. Vor Therapiebeginn sollte der kardiovaskuläre Status bestimmt und der Patient, falls erforderlich, bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren oder bestehender Erkrankungen optimal

eingestellt werden; während der Behandlung mit Ponatinib sollte ein sorgfältiges Monitoring erfolgen. Besonders wichtig sei, betonte Novotny, Patienten zu instruieren, auf klinische Zeichen von Gefäßkomplikationen zu achten, um sofort reagieren zu können.

Ponatinib ist in der Zweitlinie indiziert bei Patienten, die behandlungsresistent sind gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib oder diese nicht vertragen. „Mittlerweile haben wir bei der CML vergleichbar mit einem Antibiogramm sogenannte Resistogramme, um zu sehen, welches Medikament nicht mehr wirken wird und welches noch eine Chance hat“, erläuterte Novotny.

Speziell bei jungen Patienten ohne Risiko für Gefäßkomplikationen eignet sich die Therapie mit Ponatinib als Zeitüberbrückung bis zur allogenen Transplantation. „Ponatinib gibt uns ein geeignetes Zeitfenster, einen passenden Stammzellspender zu suchen“, so Novotny. „In dieser Zeit lässt sich mit Ponatinib die Leukämiemasse gut kontrollieren.“ Die Transplantationschancen und die Aussicht auf ein langfristiges Überleben danach seien wesentlich besser, wenn der Patient in zumindest passabler molekularer Remission transplantiert werde. Bei unkontrollierter CML hingegen sei die Prognose auch bei allogener Transplantation mit einem 3-Jahres-Überleben von etwa 15% ungünstig (5). „Aber auch ein längerfristiger Einsatz von Ponatinib kann bei jungen Patienten ohne Risiko für Gefäßverschlüsse und mit gutem Ansprechen und Verträglichkeit diskutiert werden, wenn keine Transplantation möglich ist oder kein geeigneter Spender gefunden wird. Die mediane Behandlungszeit bei CML-Patienten liegt in der chronischen Phase unter Ponatinib derzeit bei über 32 Monaten in der PACE-Studie (2).“

Mit freundlicher Unterstützung der Ariad GmbH

Literatur:

- (1) Cortes JE et al. N Engl J Med 2013; 369:1783-1796.
- (2) Cortes JE et al. Blood 2014;124: #3135.
- (3) Müller MC et al. ASH 2014, #518.
- (4) Hochhaus A et al. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr 7084).
- (5) Khoury HJ et al. Bone Marrow Transplant 2012;47:810-6.