

25. Mai 2020

CLL: Signifikant verlängertes PFS unter Kombinationstherapie Venetoclax + Obinutuzumab

Während bislang bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) nur die Wahl zwischen Chemoimmuntherapie (CIT) und Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKi) bestand, steht mit der Kombinationstherapie aus Venetoclax (Venclyxto®) und Obinutuzumab eine neue Therapieoption zur Verfügung (1). „Die hohe Sterblichkeit unter älteren Patienten mit CLL unterstreicht den medical need für diese Patientengruppe“, sagte Prof. Dr. Barbara Eichhorst, Köln. „Die meisten Patienten sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits symptomatisch. Dies muss bei der Therapie unbedingt beachtet werden.“

Die 3 maßgeblichen Kriterien für die Therapieentscheidung sind: Die Fitness des Patienten, bzw. die Last seiner Begleiterkrankung, das Alter und genetische Marker – TP53-Mutation, 17p-Deletion sowie IGHV-Status. Diese Kriterien entsprechen den aktuellen Onkopedia-Leitlinien zur CLL (2).

Bisheriger Behandlungsstandard

Die Patientengruppe mit einem genetisch günstigen Subtyp – mutiertes IGHV-Gen und keine TP53-Mutation – werden mit CIT behandelt. Hauptargument dafür sei die zeitliche Begrenzung, erläuterte Eichhorst. Zudem zeigten die meisten Patienten unter CIT ein sehr tiefes Ansprechen sowie eine MRD (minimal residual disease)-Negativität. Trotz des langandauernden Ansprechens dürfe man aber das Risiko schwerer Immundefekte und sekundärer Neoplasien nicht unterschätzen, mahnte Eichhorst.

Bei Patienten mit ungünstigem Risikoprofil würden statt der CIT BTKi verabreicht. Zwar zeige sich auch in dieser Patientengruppe unter BTKi eine gute anhaltende Wirksamkeit, doch dem stünden die Notwendigkeit einer Dauermedikation mit den entsprechenden kumulativen Nebenwirkungen gegenüber, so Eichhorst.

Erstlinienoption mit Venetoclax

Da die Europäische Kommission im März dieses Jahres für den B-Zell-Lymphom-2-Inhibitor Venetoclax eine Zulassungserweiterung für die CLL genehmigt hat, steht nun auch in der Erstlinie ein zielgerichteter, zeitlich begrenzter Ansatz zur Verfügung. Die Indikationserweiterung schließt die Kombinationstherapie von Venetoclax mit dem Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit CLL ein (1).

Studiendesign

Dr. Kirsten Fischer, Köln, stellte Daten zu der noch laufenden, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie CLL14 vor. Der primäre Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben (PFS). In der Studie werden Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapien Venetoclax + Obinutuzumab vs. Chlorambucil + Obinutuzumab bei zuvor unbehandelten CLL-Patienten verglichen. Die Patienten erhalten randomisiert entweder 6 Zyklen Venetoclax + Obinutuzumab oder Chlorambucil + Obinutuzumab, gefolgt von 6 weiteren Zyklen Venetoclax oder Chlorambucil mono (3). Die Gesamttherapiedauer mit 12 Zyklen erstreckt sich auf 336 Tage.

Die Kaplan-Meier-Schätzung zum PFS zu Monat 24 war in dem Venetoclax + Obinutuzumab-Behandlungsarm signifikant höher mit einem Patientenanteil von 88,2% gegenüber 64,1% unter Chlorambucil + Obinutuzumab (HR=0,35) (4). Zudem zeigte sich bei Patienten aller Risikogruppen – unabhängig von IGHV-Status und TP53-Mutation – ein deutlicher Behandlungsvorteil unter Venetoclax + Obinutuzumab. „Allerdings sprechen die Patienten mit TP53-Mutation bzw. 17p-Deletion schlechter auf die Therapie an als Patienten ohne diese Risikofaktoren“, räumte Fischer ein.

(sm)

Quelle: Online-Fachpressekonferenz „Endlich zielgerichtet in der CLL-Erstlinie – neue Zulassung für CLL-Kombinations-regime mit Venetoclax“, 01.04.2020; Veranstalter: AbbVie

Literatur:

(1) Fachinformation Venclxyto®, Stand: März 2020.

(2) Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO). Leitlinien Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@view/html/index.html>. Letzter Zugriff: April 2020.

(3) Fischer K et al. *Blood* 2017;129(19):2702-05.

(4) Fischer K et al. *N Engl J Med* 2019;380(23): 2225-36.