

25. September 2018

CLL: CHMP-Empfehlung für Venetoclax-Kombinationstherapie in der Zweitlinie

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat am 20. September 2018 den Antrag von AbbVie auf Zulassungserweiterung für Venetoclax (Venclyxto®) in der Indikation chronische lymphathische Leukämie (CLL) positiv beurteilt. Der Antrag sieht die kombinierte Gabe des oralen BCL-2-Inhibitors Venetoclax mit dem monoklonalen Antikörper Rituximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL (r/rCLL) vor, die mind. eine vorherige Therapie erhalten haben.

Die positive Beurteilung des CHMP stellt dabei eine wissenschaftliche Empfehlung an die Europäische Kommission dar, der die endgültige Entscheidung über die Zulassungserweiterung obliegt. Diese gilt dann in 28 Mitgliedstaaten der Europäischen Union sowie in Island, Liechtenstein und Norwegen. Bei Erteilung der erweiterten Zulassung steht Venetoclax als Teil der Kombinationstherapie künftig einer breiteren Patientenpopulation mit r/rCLL zur Verfügung als unter der aktuellen EU-Zulassung als Monotherapie.

Aussicht auf Chemotherapie-freie Therapie mit begrenzter Dauer für mehr Patienten

CLL ist eine indolente Form der Leukämie, bei der sich zu viele nicht ausgereifte Lymphozyten vornehmlich im Blut und Knochenmark finden (1). Rund 4 von 10 neu diagnostizierten Leukämie-Patienten in Deutschland weisen eine CLL auf (Männer: 41,8%; Frauen 37,2%) (2). Mit der Kombinationstherapie aus Venetoclax und Rituximab stünde das erste chemotherapiefreie Behandlungsschema mit einer begrenzten Therapiedauer von 2 Jahren für alle r/r CLL-Patienten zur Verfügung, die mind. eine vorherige Therapie erhalten haben.

Die seit 2016 vorliegende Zulassung zur Monotherapie gilt für die Therapie von erwachsenen CLL-Patienten, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die für eine Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind oder ein Therapieversagen zeigten. Außerdem kann Venetoclax unter dem aktuellen Zulassungsstatus in der Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL ohne Vorliegen einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation eingesetzt werden, wenn sowohl unter einer Chemoimmuntherapie als auch unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen auftrat.

„Die Kombinationstherapie aus Venetoclax und Rituximab kann das Leben von Patienten mit r/r CLL maßgeblich verändern“, so Prof. John Seymour, leitender Prüfarzt der MURANO-Studie in Melbourne. „Das in der MURANO-Studie beobachtete progressionsfreie Überleben (PFS) (3) und die begrenzte Therapiedauer, die es den Patienten ermöglichen kann, die Behandlung zu beenden, sind vielversprechende Entwicklungen, die die Versorgung und Behandlung von Patienten mit r/r CLL voranbringen können.“

Phase-III-Studie zeigt Überlegenheit des chemotherapiefreien Behandlungsschemas

Die positive Beurteilung des CHMP stützt sich auf die Ergebnisse der klinischen Phase-III-Studie MURANO, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Venetoclax in Kombination mit Rituximab im Vergleich zur kombinierten Gabe des Chemotherapeutikums Bendamustin mit Rituximab untersucht. Eine erste Zwischenauswertung der Studie

zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS in der mit Venetoclax und Rituximab behandelten Patientengruppe gegenüber der Bendamustin/Rituximab-Vergleichsgruppe (4).

Erkrankung bei Mehrheit der Patienten unter Nachweisgrenze

Ein wichtiger sekundärer Endpunkt in der MURANO-Studie war die nicht nachweisbare minimale Resterkrankung (undetectable minimal residual disease, uMRD), auch als MRD-Negativität bezeichnet, die am Ende der Kombinationstherapie nach 9 Monaten bestimmt wurde. Bei negativem MRD-Status ist definitionsgemäß nach der Behandlung weniger als eine CLL-Zelle pro 10.000 weißen Blutkörperchen im Blut oder Knochenmark nachweisbar (3). Die Mehrheit der Studienteilnehmer, die Venetoclax in Kombination mit Rituximab erhielten, erreichte MRD-Negativität im peripheren Blut (4).

Quelle: AbbVie

Literatur:

(1) NCI Dictionary of Cancer Terms. Chronic Lymphocytic Leukemia. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>. Zugriff im September 2018.

(2) Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@view/html/index.html>. Zugriff im September 2018.

(3) Hallek M et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018;131(25):2745-2760.

(4) Seymour JF et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2018;378(12):1107-1120.