

CLL: Mit Chemotherapie-freier Kombinationstherapie zu höherer Wirksamkeit – bei begrenzter Therapiedauer

Bisherige Therapieoptionen bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) waren Chemotherapie-haltige Regimes oder dauerhaft zu verabreichende zielgerichtete Medikamente. Neue Chemotherapie-freie Kombinationen z.B. aus Venetoclax mit Rituximab oder mit Obinutuzumab ermöglichen eine zeitlich begrenzte und dabei äußerst wirksame Behandlungsmöglichkeit. Das Nebenwirkungsprofil ist dabei zudem günstiger.

Die Zulassung des BCL-2-Inhibitors Venetoclax zusammen mit dem Antikörper Rituximab (VenR) für Patienten mit rezidivierender/refraktärer CLL (r/r CLL) nach mind. einer durchgeführten Vortherapie erfolgte bereits im Oktober 2018, basierend auf den positiven Ergebnissen der Phase-III-Studie MURANO, sagte Dr. Othman Al-Sawaf, Köln.

In der Studie konnten progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) der Patienten unter VenR im Vergleich zu dem Chemotherapie-haltigen Regime aus Bendamustin und Rituximab (BR) signifikant verlängert werden. In einer anderen Phase-III-Studie (CLL14) wurden 2 zeitlich begrenzte Kombinationstherapien miteinander verglichen. Die Patienten in der Studie waren unfit und hatten noch keine Vortherapie erhalten. Sie wurden randomisiert zu entweder Venetoclax + Obinutuzumab (VenG) oder zu Chlorambucil + Obinutuzumab (ClbG). Es zeigte sich, dass das Chemotherapie-freie Regime der Chemoimmuntherapie überlegen war. Der primäre Endpunkt der Studie, das durch Prüfarzte beurteilte PFS, lag nach 2 Jahren unter VenG bei 88,2% vs. 64,1% unter ClbG (HR=0,35; 95%-KI: 0,23-0,53; p<0,001) (1).

Die Raten des Gesamtanprechens (ORR) waren mit 84,7% unter VenG vs. 71,3% unter ClbG ebenfalls signifikant besser (p<0,001). Davon waren unter VenG 49,5% komplette Remissionen im Vergleich zu 23,1% unter ClbG (p<0,001). Ein weiterer Vorteil seien die in der CLL14-Studie unter VenG deutlich höheren Raten an minimaler Resterkrankung (MRD), erklärte Al-Sawaf. „Je tiefer das Ansprechen, desto wirksamer ist eine CLL-Therapie“, konstatierte Al-Sawaf. „Mit Hilfe von Next Generation Sequencing kann die MRD besonders tief ermittelt werden (Grenzwert 10^{-6})“, führte Al-Sawaf weiter aus. So sei in der NGS-Auswertung im Laufe der Therapie ein leichter Anstieg in der MRD zu erkennen, der mit weniger sensitiven Methoden nicht zu sehen wäre. „Das lässt darauf schließen, dass die Krankheit durch die Therapie nicht eradiziert, sondern sehr stark zurückgedrängt wird“, erklärte Al-Sawaf. Das Nebenwirkungsprofil in der CLL14-Studie war vergleichbar mit den Ergebnissen der MURANO-Studie. „Im Allgemeinen sind die Nebenwirkungen geringer als mit den Chemotherapie-haltigen Regimes“, so Al-Sawaf.

Aufgrund dieser positiven Daten wurde die Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab in dieser Indikation in den USA bereits im Mai 2019 von der amerikanischen Zulassungsbehörde zugelassen. Die Europäische Kommission hat am 11.03.2020 die Zulassungserweiterung für Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab bei nicht vorbehandelten Erwachsenen mit CLL erteilt.

SK

Quelle: Symposium „Zielgerichtet. Wirksam. Endlich: Neue Kombinationen in der CLL“, DKK, Berlin, 21.02.2020;

Veranstalter: AbbVie

Literatur:

(1) Fischer K et al. *N Engl J Med* 2019; 380(23): 2225-2236.