

Update zu den Therapieempfehlungen Einsatz von Ponatinib (Iclusig®) in der täglichen Praxis

Frankfurt am Main (31. Mai 2017) - Die 4-Jahres-Daten aus der zulassungsrelevanten PACE Studie zu Ponatinib [1] wie auch die neuesten Auswertungen der PACE-Studie (5-Jahres-Daten), die auf dem ASCO Annual Meeting 2017 in Chicago vorgestellt werden [2], bestätigen, dass bei der Mehrheit der Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) das Ansprechen unter einer Dosisreduktion über die gesamte Beobachtungsdauer erhalten bleibt. In der nun aktualisierten Fachinformation zu Iclusig® wird daher empfohlen, bei CML-Patienten in der chronischen Phase (CP-CML) mit gutem zytogenetischen Ansprechen eine Dosisreduktion in Betracht zu ziehen [3]. Da mittlerweile für Ponatinib ein Zusammenhang zwischen Dosisintensität und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse belegt ist [4], kann diese Neuerung das Sicherheitsprofil von Ponatinib bei gleichbleibend gutem Ansprechen optimieren. Bisher gab es keine Empfehlung zur Dosisreduktion ohne Vorliegen eines unerwünschten Ereignisses. Frau PD Dr. med. Susanne Saußebe, medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg, erläutert die Bedeutung der neuen Therapieempfehlung für den Einsatz von Ponatinib und die Möglichkeiten, die sich zukünftig daraus für den klinischen Alltag ergeben könnten.

Wichtige Aspekte auf einen Blick:

- Bei CP-CML-Patienten mit gutem zytogenetischen Ansprechen

sollte gemäß der aktualisierten Fachinformation eine Dosisreduktion von Iclusig® auf 15 mg in Betracht gezogen werden [3].

- Das Update der PACE-Studie auf Basis der 4-Jahres-Daten wie auch die neuesten Auswertungen der PACE-Studie (5-Jahres-Daten), die auf dem ASCO Annual Meeting 2017 in Chicago vorgestellt werden, zeigen, dass das Ansprechen unter Ponatinib bei einer Dosisreduktion über den gesamten Beobachtungszeitraum erhalten bleibt [1,2].

- Die Darreichungsformen von Iclusig® mit 15 mg/ 30mg/ 45 mg sind jetzt in einer gemeinsamen Fachinformation zusammengefasst [3]. Die 30 mg-Tablette wird ab Oktober 2017 in Deutschland verfügbar sein.

- Gemäß der neuen WHO-Klassifikation 2016 ist ein Versagen von zwei sequenziellen TKI bereits als Progression in die akzelerierte Phase (AP) zu werten [5].

Neue Therapieempfehlungen können Sicherheitsprofil optimieren

In der aktuellen Fachinformation zu Iclusig® sind die Darreichungsformen von 15 mg/ 30mg/ 45 mg zusammenfassend dargestellt [3]. Die für die klinische Praxis wichtige Neuerung der Fachinformation sieht vor, bei CP-CML-Patienten mit gutem zytogenetischen Ansprechen eine Dosisreduktion von Ponatinib auf 15 mg/Tag in Betracht zu ziehen, wobei Faktoren wie das kardiovaskuläre Risiko, Nebenwirkungen der Ponatinib-Behandlung, die Zeit bis zum zytogenetischen Ansprechen und die Menge der BCR-ABL-Transkripte in die individuelle Bewertung eingehen sollten. Wird eine Dosisreduktion vorgenommen, empfiehlt sich eine genaue Überwachung des Ansprechens.

In der PACE-Studie zeigte sich, dass der Großteil der

CP-CML-Patienten ihr Ansprechen (MCyR oder MMR) auch nach einer Dosisreduktion von 45 mg/Tag auf 30 mg/Tag bzw. 15 mg/Tag über die Nachbeobachtungszeit von im Median 4 bzw. 5 Jahren aufrechterhielten [1, 2]. Es zeigte sich auch, dass eine Reduktion der Ponatinib-Dosis um jeweils 15 mg/Tag das Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse um etwa 33% verringerte [4]. Somit scheint das Risiko für Gefäßverschlüsse dosisabhängig zu sein. „Die Dosisreduktion bei CP-CML-Patienten mit gutem Ansprechen stellt eine effektive Steuerungsmöglichkeit dar, um die optimale Balance zwischen langfristiger Leukämiekontrolle und kardiovaskulärer Sicherheit zu finden, ohne die Wirksamkeit von Ponatinib einzuschränken“, erläuterte Frau PD Dr. med. Sauße. Diesem wichtigen Aspekt wurde in der aktualisierten Fachinformation Rechnung getragen. Demnach kann eine Verringerung der Ponatinib-Dosis von 45 mg/Tag (empfohlene Startdosis) auf 15 mg/Tag bei CP-CML-Patienten mit MCyR auch ohne Auftreten eines unerwünschten Ereignisses in Betracht gezogen werden, um das Sicherheitsprofil dadurch optimieren zu können [3]. Ob die Therapie zukünftig auch bereits initial mit einer niedrigeren Ponatinib-Dosis (30 mg/Tag oder 15 mg/Tag) gestartet werden kann, wird derzeit in Dosis-Optimierungsstudien geprüft [6,7].

Neue WHO-Klassifikation der CML spricht für den früheren Einsatz von Ponatinib

Die bisherige Datenlage weist auf eine beachtliche Effektivität von Ponatinib in Bezug auf das rasche und tiefe Therapieansprechen hin: So ergab eine Analyse von Lipton et al. etwa doppelt so hohe Ansprechraten (MCyR und CCyR) unter Ponatinib wie unter Nilotinib, Dasatinib oder Bosutinib [8].

Eine weitere Analyse aus der PACE-Studie zeigte, dass mit Ponatinib deutlich bessere Ansprechraten erreicht werden konnten, wenn die Patienten weniger stark vorbehandelt waren: Die Raten für MCyR,

CCyR und MMR lagen nach Vorbehandlung mit zwei TKI (Ponatinib in der Drittlinie) bei 71 %, 65 % und 42 %, und nach drei TKI (Ponatinib in der Viertlinie) nur noch bei 49 %, 45 % und 37 % [9]. Somit kann davon ausgegangen werden, dass mit Ponatinib in der Drittlinie höhere Ansprechraten erreicht werden können als mit der sequenziellen Anwendung von Zweitgenerations-TKI. Dies ist auch insofern von Bedeutung, als gemäß der neuen WHO-Klassifikation 2016 [5] ein Versagen von zwei sequenziellen TKI bereits als Progression in die akzelerierte Phase (AP) zu werten ist und diese Patienten daher eine möglichst effektive Therapie benötigen. Gemäß der AP-Kriterien der neuen WHO-Klassifikation befanden sich die in der PACE-Studie eingeschlossenen CML-Patienten bereits in der akzelerierten Phase, sodass für Ponatinib die hohe Wirksamkeit in dieser Situation belegt ist. Mit der Möglichkeit der Dosisreduktion bei CP-CML-Patienten mit MCyR und dadurch gleichzeitiger Verbesserung des Risikoprofils, wäre nun der Einsatz von Ponatinib bereits in der Zweitlinie nach Versagen eines Zweitgenerations-TKI eine für die Zukunft zu diskutierende Option, um zu vermeiden, dass die Patienten in die akzelerierte Phase geraten.

Zusammenfassung

CML-Patienten, bei denen die Therapie mit Dasatinib oder Nilotinib versagt hat oder nicht vertragen wurde, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt, können bei Behandlung mit Ponatinib von einem schnellen und dauerhaften Ansprechen profitieren. Kardiovaskuläre Risikofaktoren müssen vor und während der Behandlung mit besonderem Augenmerk berücksichtigt werden. Das unter Ponatinib beobachtete erhöhte Risiko für Gefäßverschlüsse hat sich als dosisabhängig erwiesen und kann mit einer Dosisreduktion deutlich gesenkt werden, ohne dass die antileukämische Wirksamkeit der Therapie verloren geht. „Die bereits implementierte Fachinformationsänderung gibt nun die klare Empfehlung, nach

Erreichen eines guten zytogenetischen Ansprechens eine Dosisreduktion von Iclusig® auf 15 mg/Tag zu erwägen. Damit kann zukünftig von einem verringerten Risiko für Gefäßverschlüsse ausgegangen werden, ohne einen Verlust des erreichten Ansprechens befürchten zu müssen. Aufgrund der guten Wirksamkeit können wir auf Basis dieser neuen Empfehlung auch über einen möglichen früheren Einsatz von Ponatinib als Alternative zur sequenziellen Anwendung von Zweitgenerations-TKI nachdenken“, resümiert die Expertin.

Referenzen

1. Cortes JE et al. EHA 2016, Abstract P228
2. Kantarjian HM, ASCO Annual Meeting 2017, Abstract 7012
3. Iclusig® Fachinformation, Stand: Januar 2017
4. Dorer DJ et al. Leuk Res 2016; 48:84-91
5. Arber DA et al. Blood 2016; 127:2391-405
6. ClinicalTrials.gov,
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02467270>
7. ClinicalTrials.gov,
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02627677>
8. Lipton JH et al. Leuk Res 2015; 39:58-64
9. Hochhaus A et al. ASH 2015, Abstract 4025

Quelle: Incyte Biosciences Germany, 31.05.2017 (tB).