

Update zu den Therapieempfehlungen

Einsatz von Ponatinib (Iclusig®) in der täglichen Praxis

Frankfurt am Main | 31. Mai 2017 | Die 4-Jahres-Daten aus der Zulassungsbegleitenden PACE-Studie zu Ponatinib [1] wie auch die neuesten Auswertungen der PACE-Studie (2-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 (CM), das Ansprechen unter einer Dosisreduktion über die gesamte Beobachtungszeit erhalten bleibt. In der nun aktualisierten Fachinformation zu Iclusig® wird daher empfohlen, bei CM-Patienten in der chronischen Phase (CP-CM) mit einem zytogenetischen Ansprechen ein Dosisreduzieren in Betracht zu ziehen [3]. Die vollständige 10-Jahres- und Zulassungsbegleitende Datenanalyse und dem nächsten behördlichen Eingangs (EMA) [4], kann diese Neuerung der Sicherheitsprofil von Ponatinib bei gleichzeitiger guter Ansprechen unterstützen. Daher gibt es keine Empfehlung zu Dosisreduktion ohne Vorliegen eines zytogenetischen Engpasses (T10-TD) und, basierend auf Studien, medizinische Fortschritt/Erkenntnis der Ursachen/Behandlung, während der Behandlung der neuen Therapieempfehlung für den Einsatz von Ponatinib und die Möglichkeiten, die sich dadurch für den klinischen Alltag ergeben können.

Wichtige Aspekte auf einen Blick:

- Bei CP-CM-Patienten mit gutem zytogenetischen Ansprechen sollte gemäß der aktualisierten Fachinformation eine Dosisreduktion von Iclusig® auf 15 mg/d in Betracht gezogen werden [3].
- Die Update der PACE-Studie auf Basis der 4-Jahres-Daten wie auch die neuesten Auswertungen der PACE-Studie (2-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 Darreichungsform von Iclusig® mit 15 mg/30mg/45 mg wird 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 Vorliegen von zwei sequenziellen T10 bereits als Progression in die akute Phase (AP) zu werten [5].

Neue Therapieempfehlungen können Sicherheitsprofil optimieren

In der aktualisierten 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-CM-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-ABL1-Transkripten in die individuelle Bewertung einfließen sollten. Wird eine Dosisreduktion vorgenommen, empfiehlt sich eine genaue Überwachung des Ansprechens.

In der PACE-Studie zeigte sich, dass der Grad der CP-CM-Patienten in Ansprechen (ACR oder MMF) auch nach einer Dosisreduktion von 45 mg/Tag auf 30 mg/Tag bzw. 15 mg/Tag über die Beobachtungszeitpunkte von im Median 4 bzw. 5 Jahren sichererhalten [1, 2]. Es zeigte sich auch, dass eine Reduktion der Ponatinib-Dosis um jeweils 15 mg/Tag das Risiko für einleitende thrombotische Ereignisse um etwa 20% verringerte [6]. Somit schied das Risiko für Gefäßereignisse dosisabhängig zu sein. Die Dosisreduktion bei CP-CM-Patienten mit gutem Ansprechen ließ eine höhere Überlebensqualität zu, um die optimale Balance zwischen langfristiger Leukämieerregung und kardiovaskulärer Sicherheit zu finden, ohne die Wirksamkeit von Ponatinib ernsthaft zu gefährden [7]. Diese wichtigen Erkenntnisse in der aktualisierten Fachinformation Rechnung getragen. Demnach kann eine Verringerung der Ponatinib-Dosis von 45 mg/Tag (ursprüngliche Dosis) auf 15 mg/Tag bei CP-CM-Patienten mit ACR/AC auch ohne Vorliegen eines zytogenetischen Engpasses in Betracht gezogen werden, um das Sicherheitsprofil zusätzlich optimieren zu können [3]. Da die Therapie vollständig noch bereits initial mit einer niedrigeren Ponatinib-Dosis (30 mg/Tag oder 15 mg/Tag) gestartet werden kann, wird derzeit in dieser Option eine Evaluation geplant [3,7].

Neue WHO-Klassifikation der CM: wichtiger für den früheren Einsatz von Ponatinib

Die jüngste Dosisreduktion einer chronischen Erkrankung von Ponatinib in Bezug auf das klinische und toxische Therapieansprechen [8]. Da ergibt eine Analyse von Lipton et al. eine Einsparung an Nebenwirkungen (ACR und CCr) unter Ponatinib wie unter Imatinib, Dasatinib oder Bosutinib [9].

Eine weitere Analyse aus der PACE-Studie zeigt, dass mit Ponatinib deutlich bessere Ansprechensraten erreicht werden können, wenn die Patienten weniger stark vorbehandelt waren. Die Daten für MCR, CCrR und MMF lagen nach Vorbehandlung mit zwei T10 (Ponatinib in der Dosis bei 71 %, 62 % und 42 %, und nach drei T10 (Ponatinib in der Verteilung) nur noch bei 48 %, 41 %, und 37 % [3]. Somit kann davon ausgegangen werden, dass mit Ponatinib in der Dosis höhere Ansprechensraten erreicht werden können als mit der sequenziellen Anwendung von Zytogenetischen T10. Dies ist auch relevant für die Behandlung, als gemäß der neuen WHO-Klassifikation 2016 [5] ein Vorliegen von zwei sequenziellen T10 bereits als Progression in die akute Phase (AP) zu werten ist und dass Patienten ohne eine möglicherweise effektive Therapie benötigen. Gemäß der AP-Kriterien der neuen WHO-Klassifikation befinden sich die in der PACE-Studie eingeschlossenen CM-Patienten bereits in der akuten Phase, sodass für Ponatinib die hohe Wirksamkeit in dieser Situation belegen ist. Mit der Möglichkeit der Dosisreduktion bei CP-CM-Patienten mit ACR/AC und dadurch gesteigerter Verträglichkeit des Risikoprofils, kann von der Einsatz von Ponatinib bereits in der Zeit bis zum Vorliegen eines Zytogenetischen T10 eine für die Zukunft zu diskutierende Option, um zu vermeiden, dass die Patienten in die akute Phase geraten.

Zusammenfassung

CM-Patienten, bei denen die Therapie mit Dasatinib oder Imatinib versagt hat oder nicht versagen wurde, oder bei denen eine T10-Mutation vorliegt, können bei Behandlung mit Ponatinib von einem schnelleren und dauerhafteren Ansprechen profitieren. Kardiovaskuläre Risikofaktoren müssen vor und während der Behandlung mit besonderen Augenmerk berücksichtigt werden. Das unter Ponatinib beobachtete erhöhte Risiko für Gefäßereignisse hat sich als dosisabhängig erwiesen und kann mit einer Dosisreduktion deutlich gemindert werden, ohne dass die antileukämische Wirksamkeit der Therapie ernsthaft gefährdet wird. Eine solche Dosisreduktion kann die Überlebensqualität verbessern und die Nebenwirkungen der Therapie reduzieren. Daher kann die Dosisreduktion von Ponatinib auf 15 mg/Tag zu erwägen. Damit kann zusätzlich von einem verringerten Risiko für Gefäßereignisse ausgegangen werden, ohne einen Verlust des erreichten Ansprechens befürchten zu müssen. Aufgrund der guten Wirksamkeit können vor auf Basis dieser neuen Empfehlung auch über einen möglichen früheren Einsatz von Ponatinib als Alternative zur sequenziellen Anwendung von Zytogenetischen T10 nachzudenken, wiederum die Experten.

Referenzen

1. Cortes JE et al. *EHA 2016*, Abstract P228
2. Katerjahn HM. *ASCO Annual Meeting 2017*, Abstract 7512
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/NCT01046770>
7. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01027677>
8. Lipton JH et al. *Leuk Res* 2015; 39:58-64
9. Hochhaus A et al. *ASH 2015*, Abstract 4025

Quelle: *InPho Bioscience Germany*, 21.05.2017 (8)