

Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizer Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 2017

Die Bedeutung von Ponatinib (Iclusig®*) in der Therapie der Philadelphia-Chromosom-positiven akuten lymphatischen Leukämie (Ph+ ALL)

Martinsried (6. Oktober 2017) – Für Patienten mit Ph+ ALL gilt die Behandlung mit einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI), kombiniert mit einer Chemotherapie, als Standard in der Erstlinientherapie. Doch Rezidive sind weiterhin ein großes Problem in der Therapie der Ph+ ALL, oftmals vermittelt durch Resistenzen, hier insbesondere durch die T315I-Mutation der BCR-ABL-Kinase. Ponatinib, ein TKI der dritten Generation, kann BCR-ABL besonders effektiv hemmen und ist als einziger derzeit zugelassener TKI auch gegen die T315I-Mutation wirksam. Im Rahmen der DGHO-Jahrestagung in Stuttgart erläuterte Dr. med. Fabian Lang, Universitätsklinikum Frankfurt, die Bedeutung von Ponatinib als eine wichtige Therapieoption, die derzeit Erwachsenen mit Ph+ ALL in späteren Therapielinien zur Verfügung steht.

Durch die Initialtherapie mit einem TKI, aufgrund der Aggressivität der Erkrankung häufig in Kombination mit einer Chemotherapie, erreichen die meisten Patienten mit Ph+ ALL eine komplette hämatologische Remission [1]. Die guten Ergebnisse der effektiven Erstlinientherapie werden vor allem durch Rezidive eingeschränkt [2]. „45–75 % der Patienten entwickeln leider ein Rezidiv und haben dadurch eine deutlich schlechtere Prognose“, erklärte Dr. Lang. Ein Grund hierfür sind häufig erworbene Resistenzen, die vor allem durch Mutationen hervorgerufen werden [3]. Ursache dieser Mutationsentstehung sind vermutlich klonale Evolution und Selektion [4]. Besonders problematisch sind dabei Resistenz-vermittelnde BCR-ABLMutationen, am prominentesten die T315I-Punktmutation [3]. Der pan-BCR-ABLIHhibitor Ponatinib ist der erste derzeit zugelassene TKI, der gegen die T315IMutation sowie fast alle weiteren, nach gegenwärtigem Kenntnisstand, klinisch relevanten Einzelmutationen der BCR-ABL-Kinase wirksam ist [5-7].

Ponatinib: Effektive Rezidivtherapie bei Ph+ ALL

In der Phase-II-Zulassungsstudie PACE mit Ponatinib bei rezidivierender oder refraktärer chronischer myeloischer Leukämie (CML) und Ph+ ALL konnte durch Ponatinib als Monotherapie bei über einem Drittel (41 %) der eingeschlossenen 32 stark vorbehandelten Ph+ ALL-Patienten wieder eine komplette hämatologische Remission (CHR) erreicht werden, wie Dr. Lang berichtete. Eine gute zytogenetische Remission (MCyR) erzielten 47 % der Patienten, 38 % erzielten eine komplette zytogenetische Remission (CCyR) und 10 % eine tiefe molekulare Remission (CMR) [6,8]. Das mediane Gesamtüberleben betrug 7 Monate, mit einer 1-Jahres-Überlebensrate von 33 % [8]. „Diese Daten belegen die hohe Wirksamkeit von Ponatinib in späteren Therapielinien der Ph+ ALL“, so Dr. Lang.

Als Ursache für eintretende Rezidive bei Ph+ ALL-Patienten konnten multiple mutierte Klone oder sogenannte Compound-Mutationen mit mehreren Mutationen innerhalb desselben BCR-ABL-Gens nachgewiesen werden, wobei jeweils der Rezidiv-Klon im Verlauf der Erkrankung entstanden sein könnte, oder aber als Sub-Klon bereits bei Erstdiagnose vorhanden war und durch die Therapie selektioniert wurde [3,9].

Speziell Compound-Mutationen führen oft zur kompletten Resistenz gegenüber TKI der ersten und zweiten Generation, vor allem wenn die T315I-Mutation involviert ist. Ponatinib hingegen zeigte in vitro auch bei einigen dieser Compound-Mutationen Wirksamkeit; das in vitro gefundene Resistenz-Profil erwies sich als prädiktiv für die Behandlung von Ph+ ALL-Patienten [7].

Ponatinib könnte sich daher nach Einschätzung von Dr. Lang auch als Rezidivtherapie zur effektiven Eliminierung der Rezidiv-Klone vor Stammzelltransplantation gut eignen; klinische Studien, die diesen Einsatz prüfen, befinden

sich derzeit in Planung. „Um mehr Patienten erfolgreich bis zur Transplantation zu bringen, ist eine wirksame Behandlung von Rezidiven nötig, ebenso eine effektive Erstlinientherapie.“

Ponatinib plus Chemotherapie zur Initialtherapie

Der bisher nicht zugelassene Einsatz von Ponatinib in Kombination mit intensiver Chemotherapie bei Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ ALL wird derzeit ebenfalls in klinischen Studien geprüft. Dadurch könnte die Selektion von bestimmten Sub-Klonen von vornherein verhindert werden, was der langfristigen Vermeidung von Rezidiven dienen könnte, so der Experte. Jedoch sei hierbei auch die mögliche Entwicklung global resistenter Klone mit Compound-Mutationen zu beachten.

Erste Erfahrungen mit Ponatinib und einer hyperfraktionierten Therapie aus Cyclophosphamid, Vincristin, Doxorubicin und Dexamethason (Hyper-CVAD) stammen aus einer einarmigen Phase-II-Studie mit 37 unbehandelten Ph+ ALL-Patienten [10]. Nach 2 Jahren lag das krankheitsfreie Überleben und Gesamtüberleben bei 81 % bzw. 80 %. Alle Patienten (100%) erreichten eine CHR und CCyR, 95 % eine MMR (major molecular remission; majores molekulares Ansprechen) und 78 % eine CMR. Analog zur PACE-Studie erwies sich auch in dieser Studie eine Dosisreduktion von Ponatinib nach gutem Ansprechen als erfolgreiche Strategie zur Optimierung der kardiovaskulären Therapiesicherheit. Nachdem die Ponatinib-Dosis von 45 mg auf 30 mg pro Tag reduziert worden war, traten keine weiteren kardiovaskulären Ereignisse ? Grad 3 mehr auf. Dr. Lang wies darauf hin, dass neben der Dosisreduktion eine sorgfältige kardiovaskuläre Anamnese, ein engmaschiges Monitoring und die Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren das Risiko für vaskuläre Verschlussereignisse unter TKI-Therapie deutlich senken können [11].

Zusammenfassend erklärte der Experte, dass Ponatinib aufgrund seiner guten Wirksamkeit derzeit bereits eine wichtige Option im gegenwärtigen Therapiealgorithmus der Ph+ ALL darstelle. Zudem sei Ponatinib ein vielversprechender Kandidat für den derzeit nicht zugelassenen Einsatz in frühen Therapielinien der Ph+ ALL, zu dem aktuell Studien geplant sind oder auch schon begonnen haben. Alle neuen klinischen Ansätze zum möglichen Einsatz von Ponatinib sollten sorgfältig analysiert werden, um sie dann zukünftig möglicherweise in ein schlüssiges Gesamt-Therapiekonzept der Ph+ ALL integrieren zu können, das zum Ziel hat, die Gesamtprognose aller Ph+ ALL-Patienten zu verbessern.

Referenzen

1. Gökbuget N. Onkologe 2017; 23:522-531
2. Bassan R, Hoelzer D. J Clin Oncol 2011, 29: 532-543
3. Soverini S et al. Cancer 2014; 120:1002-1009
4. Lang F et al. Stem Cells Int. 2015;2015:137164
5. Gozgit JM et al. Blood 2013; 122: abstr. 3992
6. Cortes JE et al. N Engl J Med 2013; 369:1783-1796
7. Zabriskie MS et al. Cancer Cell 2014; 26:428-442
8. Kantarjian HM et al. Blood 2012; 120: abstr. 915
9. Pfeifer H et al. Blood 2007; 110:727-734
10. Jabbour E et al. Lancet Oncol 2015; 16:1547-1555
11. Moslehi JJ and Deininger M. J Clin Oncol 2015;33: 4210-4218

Iclusig® 15 mg Filmpillen / Iclusig® 30 mg Filmpillen / Iclusig® 45 mg Filmpillen

Wirkstoff: Ponatinib

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation. Bevor Sie Iclusig® verschreiben, lesen Sie bitte die vollständige Fachinformation (FI).

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 15 mg bzw. 30 mg bzw. 45 mg Ponatinib (als Hydrochlorid).
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 40 mg (Iclusig 15 mg) bzw. 80 mg (Iclusig 30 mg) bzw. 120 mg (Iclusig 45 mg) Lactose-Monohydrat. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Poly(O-carboxymethyl)stärke - Natriumsalz, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Talkum, Macrogol 4000, Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171).

Anwendungsgebiete: Iclusig ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit

- chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.
- Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315IMutation vorliegt.

Siehe Abschnitt 4.2 der FI zur Beurteilung des kardiovaskulären Status vor Beginn der Behandlung und Abschnitt 4.4 der FI zu Situationen, in denen eine alternative Behandlung erwogen werden kann.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Nebenwirkungen: Sehr häufige Nebenwirkungen (? 1/10): Infektionen der oberen Atemwege, Anämie, verminderte Thrombozytenzahl, verminderte Neutrophilenzahl, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Hypertonie, Dyspnoe, Husten, Bauchschmerzen, Durchfall, Erbrechen, Verstopfung, Übelkeit, erhöhte Lipasewerte, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhte Aspartataminotransferase, Hautausschlag, Trockenheit der Haut, Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Abgeschlagenheit, Asthenie, peripheres Ödem, Pyrexie, Schmerzen. Häufige Nebenwirkungen (? 1/100 bis < 1/10): Pneumonie, Sepsis, Follikulitis, Zellulitis, Panzytopenie, febrile Neutropenie, verminderte Zahl weißer Blutzellen, verminderte Lymphozytenzahl, Hypothyreose, Dehydratation, Flüssigkeitsretention, Hypokalzämie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypophosphatämie, Hypertriglyceridämie, Hypokaliämie, Gewichtsverlust, Hyponatriämie, zerebrovaskuläres Ereignis, Hirninfarkt, periphere Neuropathie, Müdigkeit, Migräne, Hyperästhesie, Hypoästhesie, Parästhesie, transitorische ischämische Attacke, Verschwommensehen, trockene Augen, periorbitales Ödem, Augenlidödem, Konjunktivitis, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, kardiale Stauungsinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, Angina pectoris, Perikarderguss, Vorhofflimmern, verminderte Ejektionsfraktion, akutes Koronarsyndrom, Vorhofflattern, periphere arterielle Verschlusskrankheit, periphere Ischämie, periphere Arterienstenose, Claudicatio intermittens, tiefe Venenthrombose, Hitzewallungen, plötzliche Hautrötung („Flushing“), Lungenembolie, Pleuraerguss, Epistaxis,

Dysphonie, pulmonale Hypertonie, Pankreatitis, erhöhte Amylasewerte im Blut, gastroösophageale Refluxkrankheit, Stomatitis, Dyspepsie, geblähter Bauch, abdominelle Beschwerden, Mundtrockenheit, Magenblutung, erhöhtes Bilirubin im Blut, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, erhöhte gamma-Glutamyltransferase, juckender Hautausschlag, exfoliativer Hautausschlag, Erythem, Alopezie, Juckreiz, Hautabschälung, nächtliches Schwitzen, Hyperhidrose, Petechien, Ekchymose, Hautschmerzen, exfoliative Dermatitis, Hyperkeratose, Hauthyperpigmentierung, Muskel- und Skelettschmerzen, Nackenschmerzen, Schmerzen im Brustkorb durch Verspannungen, erektile Dysfunktion, Schüttelfrost, grippaler Infekt, nicht kardialbedingte Schmerzen in der Brust, tastbarer Knoten, Gesichtssödem. Gelegentliche Nebenwirkungen (? 1/1.000 bis < 1/100): Tumor-Lyse-Syndrom, Hirnarterienstenose, Hirnblutung, intrakranielle Blutung, Retinalvenenthrombose, Netzhautvenenverschluss, Verschluss einer Netzhautarterie, Sehverschlechterung, Myokardischämie, Herzbeschwerden, ischämische Kardiomyopathie, Koronararterienspasmus, linksventrikuläre Dysfunktion, schlechte periphere Durchblutung, Milzinfarkt, venöse Embolie, Venenthrombose, hypertensive Krise, Nierenarterienstenose, Lebertoxizität, Leberversagen, Ikterus. Hinweise zu ausgewählten Nebenwirkungen: Bei Patienten, die mit Iclusig behandelt wurden, sind schwerwiegende Gefäßverschlüsse, einschließlich kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und periphere Gefäßereignisse und Venenthrombosen aufgetreten. In allen Patientengruppen wurde häufig über eine Myelosuppression berichtet. In Zusammenhang mit BCRABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren wurden Hepatitis-B-Reaktivierungen beobachtet. Einige Fälle führten zu akutem Leberversagen oder zu fulminanter Hepatitis, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten.

Warnhinweise: Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. Die in der Flasche befindliche Dose mit Trockenmittel darf nicht geschluckt werden. Siehe auch veröffentlichte Fachinformation für weitere Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen.

Verkaufsabgrenzung: Verschreibungspflichtig (Österreich: Rezept- und apothekenpflichtig).

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastisches Mittel, Proteinkinase-Inhibitor, ATC-Code: L01XE24

Inhaber der Zulassung: Incyte Biosciences UK Ltd., Riverbridge House, Guildford Road, Leatherhead, Surrey KT22 9AD, Vereinigtes Königreich.

Weitere Informationen: Ausführliche Informationen zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Dosierung und Art/Dauer der Anwendung entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels).

Stand: 01/2017

Quelle: Incyte, 06.10.2017 (tB).