

Phase-II-Studie: Venetoclax-Konsolidierungstherapie unabhängig von MRD-Status verlängert nicht Therapieerfolg

Datum: 31.08.2023

Original Titel:

Venetoclax consolidation after fixed-duration venetoclax plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (HOVON 139/GiVe): primary endpoint analysis of a multicentre, open-label, randomised, parallel-group, phase 2 trial

Kurz & fundiert

- Chronisch-lymphatische Leukämie (CLL): Standardtherapie mit Venetoclax und Obinutuzumab
- Deutliches Ansprechen und hohe Raten nicht nachweisbarer minimaler Resterkrankung
- Phase-II-Studie: Konsolidierungstherapie mit 12 Zyklen Venetoclax nach Standardtherapie
- Konsolidierungstherapie führte zu keiner Verlängerung des Therapieerfolgs
- Häufiger unerwünschte Ereignisse mit Konsolidierungstherapie

MedWiss - Die Behandlung mit Venetoclax und Obinutuzumab ist die standardmäßige Erstlinienbehandlung bei CLL. In einer Phase-II-Studie wurde der Einsatz einer zusätzlichen Konsolidierungstherapie mit 12 Zyklen Venetoclax untersucht. Die Studie zeigte keine Verlängerung des Therapieerfolgs. Trotz Konsolidierungstherapie hörte das Ansprechen der minimalen Resterkrankung auf Venetoclax im Laufe der Behandlung auf. Zudem traten mit der zusätzlichen Konsolidierungstherapie häufiger unerwünschte Ereignisse auf.

Die Behandlung mit Venetoclax und Obinutuzumab in 12 Zyklen gilt als die Standardtherapie bei zuvor unbehandelter chronisch-lymphatischer Leukämie (CLL). Studien haben gezeigt, dass die Behandlung zu deutlichem Ansprechen und hohen Raten nicht nachweisbarer minimaler Resterkrankung führt. Venetoclax hemmt ein Protein (B-cell lymphoma 2; Bcl-2), das von Tumorzellen überexprimiert wird. Da das Protein einen Signalweg hemmt, der für den natürlichen Zelltod wichtig ist, führt dessen Inhibierung dazu, dass das Absterben der Krebszellen wieder eingeleitet werden kann. Obinutuzumab ist ein Antikörper, der an die Oberfläche der kanzerogenen Zellen bindet. Dadurch können diese vom körpereigenen Immunsystem erkannt und angegriffen werden.

Vorteil durch Konsolidierungstherapie mit 12 Zyklen Venetoclax nach Standardtherapie?

In einer Phase-II-Studie wurde eine zusätzliche Konsolidierungstherapie mit 12 weiteren Zyklen Venetoclax nach der Standardbehandlung untersucht. Ziel einer Konsolidierungstherapie ist es, den Erfolg der anfänglichen Therapie zu erhalten, da auch bei einer Vollremission meist noch eine minimale Resterkrankung im Körper verbleibt (Minimale residual disease; MRD). Für die Studie wurden 62 Patienten nach der Standardtherapie randomisiert aufgeteilt und erhielten entweder 12

Zyklen Konsolidierungstherapie mit Venetoclax unabhängig vom MRD-Status (Interventionsgruppe) oder Konsolidierungstherapie, wenn MRD festgestellt wurde (Kontrollgruppe).

Phase-II-Studie: Konsolidierung unabhängig von MRD-Status vs. nur bei MRD

Als primärer Endpunkt wurde „keine nachweisbare MRD“ und „keine Progression innerhalb der ersten drei Monate nach Konsolidierung“ festgelegt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 35,2 Monate. In der Interventions- und Kontrollgruppe erreichte ein ähnlicher Anteil an Studienteilnehmern den primären Endpunkt:

- Interventionsgruppe: 16 von 32 Patienten (50 %; 95 % Konfidenzintervall, KI: 32 - 68)
- Kontrollgruppe: 16 von 30 Patienten (53 %; 95 % KI: 34 - 72)

Kein zusätzlicher Nutzen durch Konsolidierung mit 12-Zyklen Venetoclax

Bei den Patienten, welche die Konsolidierung mit 12-Zyklen Venetoclax unabhängig vom MRD-Status erhielten, waren unerwünschte Ereignisse des Grades 2 - 4 häufiger. Hierbei handelte es sich überwiegend um Infektionen:

- Interventionsgruppe: 22 von 32 Patienten (69 %)
- Kontrollgruppe: 11 von 30 Patienten (37 %)

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse des Grades 3 oder höher waren Infektionen und Neutropenie. Es traten keine behandlungsbedingten Todesfälle auf.

Unerwünschte Ereignisse in Interventionsgruppe häufiger

Die Autoren schlussfolgerten, dass eine Konsolidierung mit 12 Zyklen Venetoclax unabhängig vom MRD-Status das Ansprechen auf die Behandlung nicht aufrechterhalten könne und das Risiko eines Rezidivs dementsprechend nicht minimiert werde.

Referenzen:

Kersting S, Dubois J, Nasserinejad K, Dobber JA, Mellink C, van der Kevie-Kersemaekers AF, Evers LM, de Boer F, Koene HR, Schreurs J, van der Klift M, Velders GA, van der Spek E, van der Straaten HM, Hoogendoorn M, van Gelder M, Posthuma EFM, Visser HPJ, Houtenbos I, Idink CAM, Issa DE, Dompeling EC, van Zaanen HCT, Veelken H, Levenga H, Tick LW, Terpstra WE, Tonino SH, Boyer M, Mobasher M, Levin MD, Kater AP; HOVON CLL study group. Venetoclax consolidation after fixed-duration venetoclax plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (HOVON 139/GiVe): primary endpoint analysis of a multicentre, open-label, randomised, parallel-group, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2022 Mar;9(3):e190-e199. doi: 10.1016/S2352-3026(22)00034-5 . PMID: 35240075 .