

Phase-III-Studie: Vergleich verschiedener Venetoclax-Kombinationstherapien bei CLL

Datum: 26.07.2023

Original Titel:

First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia

Kurz & fundiert

- CLL: Venetoclax-basierte Kombinationstherapien vs. Chemoimmuntherapie
- Phase-III-Studie mit Venetoclax-Rituximab, Venetoclax-Obinutuzumab oder Venetoclax-Obinutuzumab-Ibrutinib und Chemoimmuntherapie
- Wirksamkeit von Venetoclax-Obinutuzumab mit und ohne Ibrutinib der Chemoimmuntherapie überlegen
- Unerwünschte Ereignisse mit Chemoimmuntherapie und Venetoclax-Obinutuzumab-Ibrutinib häufiger als mit den anderen beiden Kombinationstherapien

MedWiss – In einer Phase-III-Studie zum Vergleich von einer von drei Kombinationstherapien (Venetoclax-Rituximab, Venetoclax-Obinutuzumab oder Venetoclax-Obinutuzumab-Ibrutinib) versus Chemoimmuntherapie für die Behandlung von CLL zeigte sich eine höhere 3-Jahres-Überlebensrate mit Venetoclax-Obinutuzumab mit und ohne Ibrutinib im Vergleich zur Chemoimmuntherapie. Unerwünschte Ereignisse waren mit Chemoimmuntherapie und Venetoclax-Obinutuzumab-Ibrutinib häufiger als mit den anderen beiden Kombinationstherapien.

Das Medikament Venetoclax hemmt das Bcl-2 Protein (B-cell lymphoma 2), das unter anderem bei chronisch-lymphatischer Leukämie (CLL) übermäßig produziert wird. Das Protein ist an einem Signalweg beteiligt, der den natürlichen Zelltod unterdrückt. Durch die Hemmung des Proteins kann somit der Zelltod der Krebszellen wieder eingeleitet werden. Die Kombination mit dem Medikament Obinutuzumab, einem CD20-Antikörper, konnte in früheren Studien bereits sehr gute Wirksamkeit zeigen.

In einer Phase-III-Studie wurden nun unterschiedliche Venetoclax-basierte Kombinationstherapien mit Chemoimmuntherapie für die Behandlung von CLL verglichen. Für die Studie wurden 926 Patienten 1:1:1:1 aufgeteilt und erhielten entweder sechs Zyklen Chemoimmuntherapie oder 12 Zyklen Venetoclax-Rituximab, Venetoclax-Obinutuzumab oder Venetoclax-Obinutuzumab-Ibrutinib. Ibrutinib wurde nach zwei aufeinanderfolgenden Messungen einer nicht nachweisbaren minimalen Resterkrankung (minimal residual disease; MRD) abgesetzt oder konnte verlängert werden.

Phase-3-Studie mit 926 CLL-Patienten

Nach 15 Monaten war der Anteil der Patienten mit nicht nachweisbarer minimaler Resterkrankung

in der Venetoclax-Obinutuzumab-Gruppe und der Venetoclax-Obinutuzumab-Ibrutinib-Gruppe höher als in der Chemoimmuntherapie-Gruppe. In der Venetoclax-Rituximab-Gruppe war der Anteil nicht-signifikant höher.

- Chemoimmuntherapie-Gruppe: 52,0 %; 97,5 % Konfidenzintervall, KI: 44,4 - 59,5; $p < 0,001$ für beide Vergleiche
- Venetoclax-Obinutuzumab-Gruppe: 86,5 %; 97,5 % KI: 80,6 - 91,1
- Venetoclax-Obinutuzumab-Ibrutinib-Gruppe: 92,2 %; 97,5 % KI: 87,3 - 95,7
- Venetoclax-Rituximab-Gruppe: 57,0 %; 97,5 % KI: 49,5 - 64,2; $p = 0,32$

Nicht nachweisbare MRD mit Venetoclax-Obinutuzumab-Ibrutinib nach 15 Monaten am häufigsten erreicht

Die progressionsfreie 3-Jahres-Überlebensrate war mit Venetoclax-Obinutuzumab mit und ohne Ibrutinib signifikant höher als mit Chemoimmuntherapie. Mit Venetoclax-Rituximab war diese nicht-signifikant höher. Die Überlebensrate mit den Kombinationstherapien versus Chemoimmuntherapie (75,5 %) betrug:

- Venetoclax-Obinutuzumab: 87,7 % vs. 75,5 %; Hazard Ratio (HR): 0,42; 97,5 % KI: 0,26 - 0,68; $p < 0,001$
- Venetoclax-Obinutuzumab-Ibrutinib: 90,5 % vs. 75,5 %; HR: 0,32; 97,5 % KI: 0,19 - 0,54; $p < 0,001$
- Venetoclax-Rituximab: 80,8 % vs. 75,5 %; HR: 0,79; 97,5 % KI: 0,53 - 1,18; $p = 0,18$

Infektionen des Grades 3 und 4 traten mit Chemoimmuntherapie (18,5 %) und Venetoclax-Obinutuzumab-Ibrutinib (21,2 %) häufiger auf als mit Venetoclax-Rituximab (10,5 %) oder Venetoclax-Obinutuzumab (13,2 %).

Höchste progressionsfreie Überlebensrate mit Venetoclax-Obinutuzumab-Ibrutinib

Die Autoren schlussfolgerten, dass Venetoclax-Obinutuzumab mit oder ohne Ibrutinib der Chemoimmuntherapie als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit CLL überlegen sei.

Referenzen:

Eichhorst B, Niemann CU, Kater AP, Fürstenau M, von Tresckow J, Zhang C, Robrecht S, Gregor M, Juliusson G, Thornton P, Staber PB, Tadmor T, Lindström V, da Cunha-Bang C, Schneider C, Poulsen CB, Illmer T, Schöttker B, Nösslinger T, Janssens A, Christiansen I, Baumann M, Frederiksen H, van der Klift M, Jäger U, Leys MBL, Hoogendoorn M, Lotfi K, Hebart H, Gaska T, Koene H, Enggaard L, Goede J, Regelink JC, Widmer A, Simon F, De Silva N, Fink AM, Bahlo J, Fischer K, Wendtner CM, Kreuzer KA, Ritgen M, Brüggemann M, Tausch E, Levin MD, van Oers M, Geisler C, Stilgenbauer S, Hallek M; GCLLSG, the HOVON and Nordic CLL Study Groups, the SAKK, the Israeli CLL Association, and Cancer Trials Ireland. First-Line Venetoclax Combinations in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023 May 11;388(19):1739-1754. doi: 10.1056/NEJMoa2213093 . PMID: 37163621 .