

Venetoclax mit Rituximab zeigt Wirksamkeit als Erstlinienbehandlung bei CLL mit ungünstigem Krankheitsprofil

Datum: 03.11.2023

Original Titel:

High rate of durable responses with undetectable minimal residual disease with front-line venetoclax and rituximab in young, fit patients with chronic lymphocytic leukemia and an adverse biological profile: results of the GIMEMA phase II LLC1518 - VERITAS study

Kurz & fundiert

- Venetoclax plus Rituximab als Erstlinienbehandlung mit festgelegter Behandlungsdauer bei CLL mit unmutiertem IGHV-Status und/oder TP53-Störung
- Phase-II-Studie mit 76 Patienten bis 65 Jahre
- Ansprechrate nach Behandlungsende lag bei 94,7 %, Vollremissionsrate bei 76 %
- Minimale Resterkrankung (MRD) bei 69,3 % nicht nachweisbar (im Blut), 12-monatige MRD-freie Überlebensrate bei diesen Patienten: 73,1 %
- Nachbeobachtungszeit von 20,8 Monaten: Kein Patient mit klinischer Progression

MedWiss - In einer Phase-II-Studie wurde die Wirksamkeit der Erstlinienbehandlung mit Venetoclax plus Rituximab bei CLL mit einem nachteiligen Krankheitsprofil (unmutierter IGHV-Status und/oder TP53-Störung) untersucht. Die Studie zeigte eine Ansprechrate auf die Behandlung von 94,7 %. Vollremission wurde bei 76 % erreicht. Bei 69,3 % der Patienten war keine minimale Resterkrankung im Blut nachweisbar. Die 12-monatige MRD-freie Überlebensrate dieser Patienten lag bei 73,1 %. Innerhalb einer Nachbeobachtungszeit von 20,8 Monaten kam es bei keinem der Teilnehmer zu einem Fortschreiten der Krankheit.

Neue Erkenntnisse über den biologischen Hintergrund von chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) haben in den vergangenen Jahren zu der Entwicklung wirksamer neuer Medikamente geführt. Hierzu gehört auch Venetoclax. Dieses Medikament gehört zu den sogenannten Bcl-2-Inhibitoren. Diese hemmen das Bcl-2-Protein, das in großen Mengen in Blutkrebszellen vorkommt. Dieses Protein hilft den Krebszellen, die Einleitung des natürlichen Zelltods zu unterdrücken, und macht sie so langlebiger. Die Hemmung von Bcl-2 mit Venetoclax kann daher zum Absterben der Zellen führen und der Erkrankung so entgegenwirken. Venetoclax wird häufig in Kombination mit CD20-Antikörpern wie Rituximab eingesetzt.

BcL-2-Inhibitor Venetoclax für natürlichen Zelltod von Krebszellen

In einer Phase-II-Studie wurde nun die Wirksamkeit der Erstlinienbehandlung mit Venetoclax und Rituximab bei jüngeren CLL-Patienten (≤ 65 Jahre) mit einem ungünstigen Krankheitsprofil untersucht. Mehrere molekulare Merkmale haben sich in vergangenen Studien als Indiz z. B. für schnelleres Wachstum der krankhaften Zellen erwiesen. Hierzu gehören insbesondere ein unmutierter IGHV-Status und eine TP53-Störung. Die 75 Studienteilnehmer erhielten zunächst über fünf Wochen eine kontinuierlich erhöhte Venetoclax-Dosis (20 mg/ Tag bis schließlich 400 mg/Tag). Anschließend erhielten sie sechs Zyklen der Venetoclax-Rituximab-Kombination gefolgt von weiteren sechs Zyklen Venetoclax.

Phase-2-Studie mit 75 CLL-Patienten: Erstlinie mit Venetoclax und Rituximab

Das mediane Alter der Teilnehmer lag bei 54 Jahren. 96 % wiesen einen unmutierten IGHV-Status auf, 12 % eine TP53-Störung und 4 % zeigten beide Merkmale. Die Ansprechrate auf die Studienbehandlung lag bei 94,7 %. 76 % der Teilnehmer erreichten Vollremission. Bei 69,3 % der Patienten war keine minimale Resterkrankung (minimal residual disease; MRD) im Blut nachweisbar. Unter diesen Patienten lag die 12-monatige MRD-freie Überlebensrate bei 73,1 %.

- 12-monatige MRD-freie Überlebensrate: 73,1 % (95 % Konfidenzintervall, KI: 62 – 86,2 %)

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20,8 Monaten wurden keine Fälle einer Progression beobachtet.

Kombinationsbehandlung zeigt Wirksamkeit: Vollremission bei 76 %

Die Autoren schlussfolgerten, dass die Erstlinienbehandlung mit Venetoclax und Rituximab bei jüngeren CLL-Patienten mit einem ungünstigen Krankheitsprofil nach ersten Ergebnissen mit einer hohen Vollremissionsrate und einem dauerhaften Ansprechen verbunden sei.

Referenzen:

Mauro FR, Starza ID, Messina M, Reda G, Trentin L, Coscia M, Sportoletti P, Orsucci L, Arena V, Casaluci GM, Marasca R, Murru R, Laurenti L, Ilariucci F, Stelitano C, Mannina D, Massaia M, Rigolin GM, Scarfò L, Marchetti M, Levato L, Tani M, Arcari A, Musuraca G, Deodato M, Galièni P, Patrizi VB, Gottardi D, Liberati AM, Giordano A, Molinari MC, Pietrasanta D, Mattiello V, Visentin A, Vitale C, Albano F, Neri A, De Novi LA, De Propriis MS, Nanni M, Del Giudice I, Guarini A, Fazi P, Vignetti M, Piciocchi A, Cuneo A, Foà R. High rate of durable responses with undetectable minimal residual disease with front-line venetoclax and rituximab in young, fit patients with chronic lymphocytic leukemia and an adverse biological profile: results of the GIMEMA phase II LLC1518 - VERITAS study. *Haematologica*. 2023 Aug 1;108(8):2091-2100. doi: 10.3324/haematol.2022.282116 . PMID: 36632738 ; PMCID: PMC10388270.