

Vom IC_{50} -Wert zur Response-Voraussage: Auf die Interpretation kommt es an!

Drei wichtige Kriterien für die In-vitro-Analyse zur Wirkstärke verschiedener TKI¹

- Bestimmung der IC_{50} -Werte unter vergleichbaren Bedingungen im selben Labor
- IC_{50} -Werte in Bezug zu den unter therapeutischen Bedingungen erreichbaren TKI-Plasma-konzentrationen setzen (C_{ave})
- Einfluss der Plasmaproteinbindung auf die effektive Steady-State-Konzentration der TKI berücksichtigen (effektive C_{ave})

Korrelation von Wirkstärken und klinischer Wirksamkeit verschiedener TKI²

- Identifizierung voraussagestarker Grenzwerte für das Verhältnis zwischen effektiver Plasmakonzentration im Steady-State (effektive C_{ave}) und IC_{50} -Werten (Wirkstärke TKI/Mutation)
- Definition relevanter Kategorien für die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens (CCyR)
- Prüfen der Voraussagekraft des Modells

IC₅₀-Werte (nM) und Wirkstärke für verschiedene TKI¹

	Imatinib 400 mg	Nilotinib 800 mg	Dasatinib 100 mg	Bosutinib 500 mg	Ponatinib 45 mg
BCR-ABL-Mutationen					
Native (WT)	201	15	2	71	3
M244V	287	15	2	147	3
L248R	10.000	549	6	874	8
L248V	586	26	5	182	4
G250E	1.087	41	4	85	5
Y253H	4.908	179	3	40	5
E255K	2.487	127	9	181	6
E255V	8.322	784	11	214	16
V299L	295	24	16	1.228	4
T315A	476	50	59	122	4
T315I	9.773	8.091	10.000	4.338	6
F317C	324	16	45	165	3
F317I	266	25	40	232	7
F317L	675	21	10	82	4
F317V	1.023	26	104	1.280	10
M351T	404	15	2	97	4
E355A	441	18	3	74	7
F359C	728	47	2	70	6
F359I	324	64	3	76	11
F359V	346	41	2	59	4
H396R	395	23	2	60	4
E459K	612	38	4	127	5

Kriterien zur Klassifizierung der Wirkstärke					
Effektive C _{ave} bei empfohlener Dosis	444	131	11	159	28
IC ₅₀ < 75 % von C _{ave}	< 333	< 98	< 8	< 119	< 21
IC ₅₀ 75 %–150 % von C _{ave}	333–666	98–197	8–17	119–239	21–42
IC ₅₀ 150 %–300 % von C _{ave}	667–1332	198–393	18–33	240–477	43–84
IC ₅₀ > 300 % von C _{ave}	> 1.332	> 393	> 33	> 477	> 84

Nur Ponatinib deckt die effektive Plasmakonzentration aller 21 untersuchten BCR-ABL-Punktmutationen ab.¹

Wirkstärke verschiedener TKI bei Mutationen von BCR-ABL¹

Gozgit JM et al., ASH Annual Meeting. 2013; Abstract no. 3992, Poster.

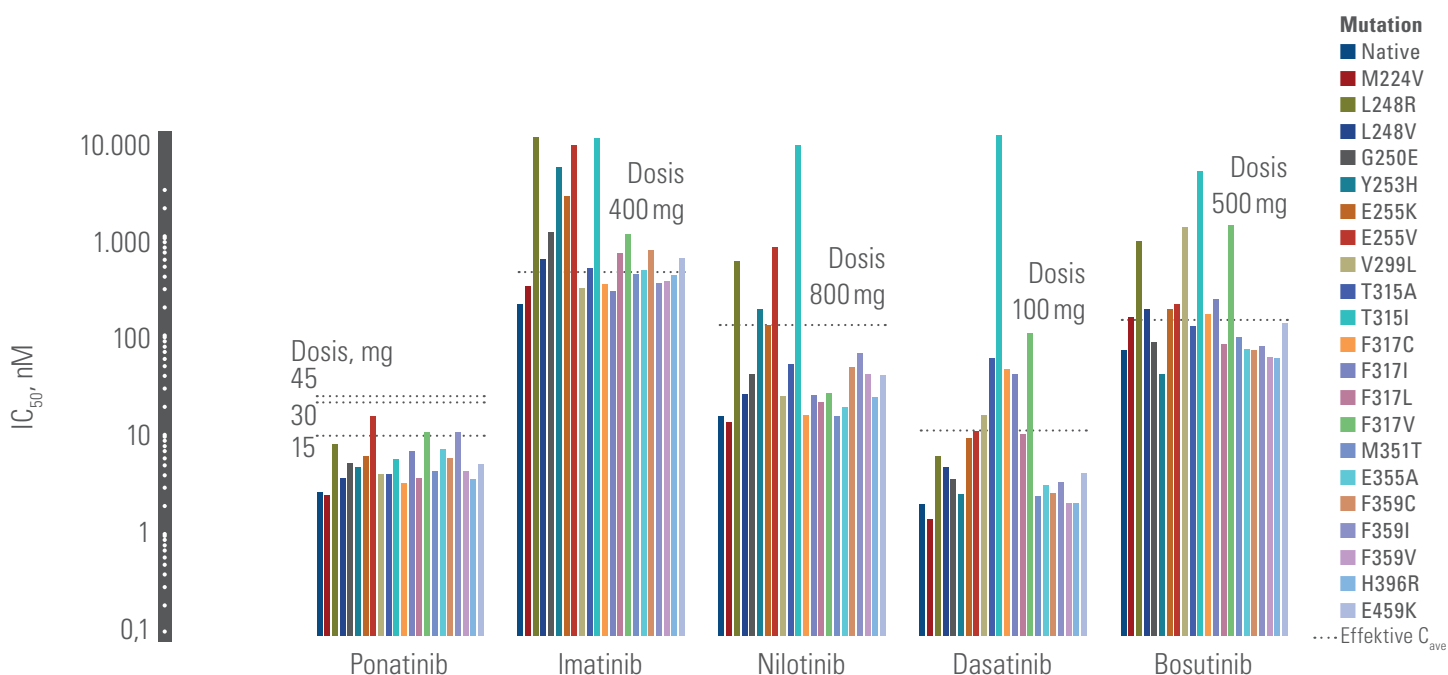
Hintergrund

Die Aussagekraft einer In-vitro-Resistenzanalyse hängt von der Berücksichtigung relevanter pharmakologischer Parameter ab. Erstmals wurden in vitro IC_{50} -Werte verschiedener TKI bestimmt und mit der effektiven, um die Plasmaproteinbindung korrigierten TKI-Plasmakonzentration korreliert.

Methode

- Die IC_{50} -Werte aller z. Zt. zugelassenen TKI wurden bei 21 Punktmutationen im selben Labor unter Standardbedingungen bestimmt.
- Die Auswertung erfolgte unter Berücksichtigung der therapeutisch erreichbaren Steady-State-Konzentrationen (C_{ave}) der untersuchten TKI.
- Zur Berechnung der klinisch effektiven TKI-Plasmakonzentration (effektive C_{ave}) wurde die Serum-Albumin-Bindung unter physiologischen Proteinkonzentrationen gemessen.

IC_{50} -Werte (nM) und effektive Plasmakonzentration (effektive C_{ave}) für verschiedene TKI¹



In-vitro-Wirkstärke und klinische Wirksamkeit verschiedener TKI bei Mutationen von BCR-ABL²

Rivera VM et al., ASH Annual Meeting. 2015; Abstract no. 2790, Oral and Poster.

Hintergrund

Um Voraussagen zur klinischen Wirksamkeit weiter zu verbessern, wurden in dieser multizentrischen Studie zunächst retrospektiv klinische Daten zur Wirksamkeit von TKI bei CP-CML-Patienten erhoben, die unter einer vorangegangenen TKI-Therapie BCR-ABL-Mutationen erworben hatten. Auf Basis dieser Daten wurde eine Methode etabliert, um die In-vitro-Wirkstärken von TKI zuverlässig mit ihrer Wirksamkeit im Patienten korrelieren zu können.

Methode

- Die Daten zur Wirksamkeit von TKI bei 172 CP-CML-Patienten wurden erfasst.
- Eingeschlossen wurden Patienten in zweiter oder nachfolgender TKI-Therapielinie ($\geq 2L$) mit Vorliegen einer einzelnen BCR-ABL-Mutation zu Beginn der $\geq 2L$ -Therapie.
- Drei Kategorien für die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens wurden definiert:
 - Kein Ansprechen: 0 % der Patienten erreichten eine CCyR ■
 - Moderates Ansprechen: > 0 bis < 25 % der Patienten erreichten eine CCyR ■
 - Gutes Ansprechen: ≥ 25 % der Patienten erreichten eine CCyR ■
- Zur Korrelation mit der In-vitro-Wirkstärke von TKI wurden die Daten von Gozgit et al. 2013 herangezogen (IC_{50} , effektive C_{ave}).
- Für die Vorhersage des Ansprechens wurde das Verhältnis zwischen effektiver C_{ave} und IC_{50} -Werten (Wirkstärke TKI/Mutation) verwendet und mit den beobachteten CCyR-Raten korreliert

Beobachtete CCyR-Raten (n/N)*2

Mutation	Nilotinib	Dasatinib	Mutation	Nilotinib	Dasatinib	Mutation	Nilotinib	Dasatinib
M244V	7/10	4/6	E292K	0/1		L387M	1/3	4/5
L248V	2/2		H295R		1/1	M388L		2/2
G250A		1/1	L298V	1/1	1/1	H396P	1/1	
G250E	2/5	2/5	V299L	1/1	0/1	H396R		5/6
Q252H	1/2	0/1	T315I ^a	0/2	0/3	F416L		1/1
Y253F		1/2	E316G		1/1	S417F		1/1
Y253H	0/3	6/8	F317L	2/6	0/3	S417Y	1/1	
E255K	1/2	1/7	N331S	0/1		I418F	0/1	
E255V		0/1	M351T ^b	1/4	0/2	E450G	1/2	
L273M	1/1		E355G	1/2	2/5	E450K		0/1
E275K		0/1	E355V		1/1	E450V		1/1
D276G	2/3	1/2	K357dup		0/1	E453K		0/1
T277A	1/1		F359C		1/1	E453V		1/1
E279K	1/1	0/1	F359I	0/1	1/2	E459K	1/2	0/1
E292A		1/1	F359V	0/6	6/9	F486S	1/1	
						W478R	1/1	

^a Ponatinib CCyR für Patienten mit T315I: 15/17 ^b Bosutinib CCyR für Patienten mit M351T: 1/1

* Für 154 Patienten mit Dasatinib oder Nilotinib in 2L. N = Anzahl der Patienten mit einer bestimmten Mutation; n = Anzahl der Patienten mit erreichter CCyR unter $\geq 2L$ -Therapie.

IC₅₀-Werte (nM) und vorausgesagte Response-Raten (CCyR) für verschiedene TKI²

BCR-ABL	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib	Ponatinib
Native Form	201	15	2	71	3
M244V	287	12 ✓	2 ✓	147	3 ✓
L248R	10000	549	6	874	8
L248V	586	26	5 ✓	182	4
G250E	1087	41 ✓	4 ✓	85	5 ✓
Y253H	4908	179 ✗	3 ✓	40	5
E255K	2487	127 ✓	9 ✗	181	6 ✓
E255V	8322	784	11 ✗	214	16
V299L	295	24	16	1228	4 ✓
T315A	476	50	59	122	4
T315I	9773	8091 ✓	10000 ✓	4338	6
F317C	324	16	45	165	3
F317I	266	25	40	232	7
F317L	675	21 ✓	10 ✓	82	4 ✓
F317V	1023	26	104	1280	10
M351T	404	15 ✓	2 ✓	97	4
E355A	441	18	3	74	7
F359C	728	47	2 ✓	70	6
F359I	324	64	3 ✓	76	11
F359V	346	41 ✗	2 ✓	59	4 ✓
H396R	395	23 ✗	2 ✓	60	4 ✗
E459K	612	38	4 ✓	127	5

■ 0 % CCyR ■ > 0 bis < 25 % CCyR ■ ≥ 25 % CCyR

✓ korrekte Vorhersage

✗ falsche Vorhersage (Die Farbe des X-Symbols zeigt die tatsächliche Ansprechkategorie an.)

Überprüfung der Vorhersagekraft des Modells anhand konkreter Ansprechraten aus klinischen Untersuchungen (soweit verfügbar):

- In Bezug auf Nilotinib und Dasatinib konnte die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens zu 78 % (18/23) korrekt vorhergesagt werden.
- Bei Ponatinib wurde die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens zu 86 % (6/7) korrekt vorhergesagt.

Nur Ponatinib als Pan-BCR-ABL-Inhibitor erreicht in diesen beiden Studien ein Ansprechen bei allen präklinisch und klinisch untersuchten BCR-ABL-Punktmutationen.^{1,2}

Literatur:

1. Gozgit JM, Schrock A, Chen T-H, Clackson T, Rivera VM. Comprehensive analysis of the in vitro potency of Ponatinib, and all other approved BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors (TKIs), against a panel of single and compound BCR-ABL mutants. Blood. 2013; 122(21):3992 und Incyte, data on file.
2. Rivera VM, Branford S, Nicolini FE et al., A multi-institutional retrospective analysis of tyrosine kinase inhibitor (TKI) clinical and preclinical efficacy according to BCR-ABL mutation status in CP-CML patients. ASH annual meeting. 2015; Abstract no. 2790, Oral and Poster.

Abkürzungen:

IC_{50} : Mittlere oder halbmaximale inhibitorische Konzentration

TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor

C_{ave} : Mittlere Plasmakonzentration im Steady-State

effektive C_{ave} : Um Plasmaproteinbindung korrigierte mittlere Plasmakonzentration im Steady-State

CCyR: Vollständiges zytogenetisches Ansprechen (complete cytogenetic response)

CP-CML: CML in der chronischen Phase

Iclusig® 15 mg Filmtabletten / Iclusig® 30 mg Filmtabletten / Iclusig® 45 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Ponatinib

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-carboxymethylstärke – Natriumsalz, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat. Tablettenüberzug: Talkum, Macrogol 4000, Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171).

Anwendungsgebiete:

Iclusig wird angewendet 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 T315I-Mutation 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 ($\geq 1/10$): 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, Ausschlag, trockene Haut, Pruritus, Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Gliederschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Abgeschlagenheit, Asthenie, peripheres Ödem, Fieber, Schmerzen.

Häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Pneumonie, Sepsis, Follikulitis, Zellulitis, Pancytopenie, febrile Neutropenie, verminderte Zahl weißer Blutzellen, verminderte Lymphozytenzahl, Hypothyreose, Dehydratation, Flüssigkeitsretention, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypophosphatämie, Hypertriglyceridämie, Hypokaliämie, Gewichtsverlust, Hyponatriämie, zerebrovaskuläres Ereignis, Hirninfarkt, periphere Neuropathie, Lethargie, Migräne, Hyperästhesie, Hypoästhesie, Parästhesie, transitorische ischämische Attacke, Verschwommensehen, trockenes Auge, periorbitales Ödem, Augenlidödem, Konjunktivitis, Sehverschlechterung, 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, Amylase im Blut erhöht, gastroösophageale Refluxkrankheit, Stomatitis, Dyspepsie, geblähter Bauch, abdominelle Beschwerden, Mundtrockenheit, Magenblutung, Bilirubin im Blut erhöht, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Ausschlag mit Juckreiz, Dermatitis exfoliativa, Erythem, Alopezie, Exfoliation der Haut, nächtliche Schweißausbrüche, Hyperhidrose, Petechien, Ekchymose, Hautschmerzen, exfoliative Dermatitis, Hyperkeratose, Hauthyperpigmentierung, Muskel- und Skelettschmerzen, Nackenschmerzen, die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen, erektile Dysfunktion, Schüttelfrost, grippaler Infekt, nicht kardial bedingte Schmerzen in der Brust, tastbarer Knoten, Gesichtssödem.

Gelegentliche Nebenwirkungen ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): Tumor-Lyse-Syndrom, Hirnarterienstenose, Hirnblutung, intrakranielle Blutung, posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom, Retinalvenenthrombose, Netzhautvenenverschluss, Verschluss einer Netzhautarterie, Myokardischämie, Herzbeschwerden, ischämische Kardiomyopathie, Koronararterienspasmodus, linksventrikuläre Dysfunktion, schlechte periphere Durchblutung, Milzinfarkt, venöse Embolie, Venenthrombose, hypertensive Krise, Nierenarterienstenose, Lebertoxizität, Leberversagen, Ikterus. **Seltene Nebenwirkungen** ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): Pannikulitis (einschließlich Erythema nodosum). **Nebenwirkungen mit nicht bekannter Häufigkeit:** Aneurysmen und Arterien-dissektionen.

Hinweise zu ausgewählten Nebenwirkungen:

Bei Patienten, die mit Iclusig behandelt wurden, sind schwerwiegende Gefäßverschlüsse, einschließlich kardiovaskulärer, zerebrovaskulärer und peripherer Gefäßereignisse und Venenthrombosen aufgetreten.

In allen Patientengruppen wurde häufig über eine Myelosuppression berichtet. In Zusammenhang mit BCR-ABL-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. Bei einigen BCR-ABL-Tyrosinkinase-Inhibitoren wurde über schwere Hautreaktionen (wie das Stevens-Johnson Syndrom) berichtet.

Warnhinweise: Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen. Die in der Flasche befindliche Dose mit Trockenmittel darf nicht geschluckt werden.

Verkaufsabgrenzung: Verschreibungspflichtig (Österreich: Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten).

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitoren, ATC-Code: L01EA05

Inhaber der Zulassung: Incyte Biosciences Distribution B.V., Paasheuvelweg 25, 1105 BP Amsterdam, Niederlande.

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:** 03/2022

Mehr Informationen zu Iclusig® auf www.meet-incyte.de/iclusig

