

Neuzulassungen der Swissmedic

Idelalisib (Zydelig®) zur Behandlung der chronisch lymphatischen Leukämie

Wirkstoff:

Idelalisib (Zydelig®)

Indikation:

a) Kombiniert mit Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronisch lymphatischer B-Zell-Leukämie (B-CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, oder als Erstlinientherapie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation bei Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie ungeeignet sind.

b) Als Monotherapie bei Patienten mit rezidivierendem follikulärem Lymphom (FL), die bereits zwei vorausgegangene Therapielinien erhalten haben.

Darreichungsform:

100 mg/150 mg, Filmtabletten

Dosierung:

Empfohlene Dosis: 150 mg oral 2-mal täglich.

Kontraindikationen:

Überempfindlichkeit gegen Idelalisib.

Nebenwirkungen:

Häufig: Infektionen, Neutropenie, Diarrhö, Exantheme, erhöhte Transaminasen- und Triglyzeridspiegel.

Wechselwirkungen:

Bei gleichzeitiger Anwendung mittelstarker oder starker CYP3A-Induktoren (Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut, Carbamazepin) besteht die Gefahr verringerter Wirksamkeit von Idelalisib.

Zulassung (Swissmedic): Januar 2015

Hersteller: Gilead Sciences Switzerland Sàrl

Von Claudia Reinke

Grundlagen

Die chronisch lymphatische B-Zell-Leukämie (B-CLL) gehört zu den leukämisch verlaufenden, niedrig malignen Non-Hodgkin-Lymphomen. Bei der B-CLL haben die transformierten B-Lymphozyten ihre Antikörper-bildenden Eigenschaften verloren und breiten sich in Blut, Knochenmark und Lymphsystem aus. B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome exprimieren auf ihrer Membranoberfläche den B-Zell-Rezeptor (BCR), der nicht nur bei der Antigenpräsentation, sondern auch bei der Signaltransduktion eine wichtige Rolle spielt. Dieser wichtige Mechanismus ist verantwortlich für die

Proliferation und das Überleben der unterschiedlichen Subtypen von reifen B-Zell-Lymphomen. An den verschiedenen Signalwegen sind unterschiedliche regulatorische Kinasen beteiligt. Erst die Aufklärung dieser komplexen Signalwege und die Kenntnis über die an der Aktivierung der B-Lymphozyten beteiligten Kinasen ermöglichte die gezielte Entwicklung spezifischer Kinaseinhibitoren, die an unterschiedlichen Zielstrukturen angreifen und die über den BCR vermittelte Signalübertragung hemmen (2).

Wie wirkt Idelalisib?

Idelalisib ist ein selektiver Inhibitor der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K). Ihre Aktivierung führt über die Bildung verschiedener Second-Messenger zu einer verstärkten Proliferation und Motilität sowie zu einer Hemmung der Apoptose. Es hat sich gezeigt, dass dieser PI3K-Signalweg bei B-Zell-Malignität häufig hyperaktiv ist. Idelalisib hemmt selektiv die Phosphorylierung der katalytischen Domäne der PI3K und verhindert damit die Aktivität nachfolgender Second-Messenger. Dadurch kommt es zur Apoptose maligner B-Lymphozyten und weiterer Primärtumorzellen; zudem werden die Proliferation und die Retention maligner Zellen in Lymphgeweben und im Knochenmark unterbunden (1).

Studien

Die Zulassung für die Behandlung der CLL erfolgte auf Basis einer randomisierten, plazebokontrollierten Phase-III-Studie an 220 Patienten mit vorbehandelter, rezidivierender CLL. Sowohl Idelalisib (150 mg 2-mal täglich) als auch Plazebo wurden jeweils mit Rituximab kombiniert. In der Verumgruppe lag das mediane progressionsfreie Überleben (primärer Endpunkt) bei 10,7 Monaten (vs. 5,5 unter Plazebo; $p < 0,001$), zudem kam es unter Idelalisib zu einer signifikant besseren Remissionsrate (81 vs. 13%; $p < 0,001$). Schwerere

Nebenwirkungen wurden bei 40 Prozent der Patienten in der Verum- und 35 Prozent in der Plazebogruppe beobachtet. Die Studie wurde vorzeitig beendet, da sich Idelalisib gegenüber Plazebo als signifikant überlegen erwies. Das mediane Gesamtüberleben wurde in keinem der beiden Studienarme erreicht (1, 2, 4).

Die Zulassung von Idelalisib bei Patienten mit vorbehandeltem FL basiert auf einer einarmigen Phase-II-Studie. Hier erhielten 125 Patienten mit indolentem Non-Hodgkin-Lymphom (davon 72 FL-Patienten) 2-mal täglich 150 mg Idelalisib. Als primärer Endpunkt wurde die Ansprechrate definiert, die 57,6 Prozent betrug; bei 55 Prozent der FL-Patienten konnte ein vollständiges oder teilweises Ansprechen beobachtet werden. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag bei 1,9 Monaten, das mediane progressionsfreie Überleben bei 11 Monaten (2, 3).

Stellenwert

Idelalisib (Zydelig®), der erste Vertreter der Wirkstoffklasse der Phosphatidylinositol-3-Kinase-Inhibitoren, wird als neue, vielversprechende Therapieoption für die schwer behandelbaren B-Zell-Neoplasien CLL und FL angesehen. Die Substanz hat sich in den zulassungsrelevanten Studien zur Therapie der erfolglos behandelten CLL sowie bei der zu den indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen zählenden FL bewährt. Ihr Nutzen wird sich in weiteren kontrollierten klinischen Studien im Vergleich mit etablierten oder neuen Therapieoptionen erweisen müssen.

Literatur:

1. Fachinformation zu Zydelig® (www.swissmedicinfo.ch).
2. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft; neue Arzneimittel.
3. DAZ 1-2015; neue Arzneimittel.
4. Furman RR, Sherman JP et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370 (11): 997–1007.