

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

## Vielversprechende Kandidaten bei refraktärer CLL

Wirksame und verträgliche Optionen zur Behandlung von Patienten mit einer relapsierten/refraktären CLL sind nach wie vor nur begrenzt verfügbar. Einige neue Substanzen wie Ibrutinib, Idelalisib und der BCL-2-Hemmer ABT-199 erscheinen jedoch als vielversprechende Kandidaten. Auf dem diesjährigen EHA-Jahreskongress wurden Daten aus mehreren aktuellen Studien mit diesen Substanzen präsentiert.

Patienten mit einer chronischen lymphatischen Leukämie (CLL), die nur kurz auf ihre initiale Therapie ansprechen, älter sind (> 65 Jahre) oder bei denen eine del (17q) vorliegt, weisen eine schlechte Prognose auf (1–3). Die für diese Patienten zur Verfügung stehenden Behandlungsoptionen sind nach wie vor limitiert. Unter den in der klinischen Prüfung stehenden Substanzen scheinen sich jedoch einige vielversprechende Kandidaten zu befinden. So wurden im Rahmen des Kongresses unter anderem die neusten Daten zum oralen Bruton's-Tyrosinkinasehemmer Ibrutinib bei relapsierten/refraktären CLL-Patienten vorgestellt.

### Verbessertes progressionsfreies Überleben mit Ibrutinib

In der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie RESONATE wurden Patienten mit relapsierter/refraktärer CLL respektive einem relapsierten/refraktären kleinzelligen B-Zell-Lymphom (SLL) mit Ibrutinib oder auch Ofatumumab (Arzerra®) behandelt (4). Die Studienteilnehmenden erhielten entweder 420 mg Ibrutinib pro Tag bis zur Progression respektive einer inakzeptablen Toxizität (n = 195) oder initial 300 mg Ofatumumab i.v. und danach 11 Dosen à 2000 mg (n = 196). Nach einem medianen Follow-up von 9,4 Monaten ergab sich für die mit Ibrutinib behandelten Patienten ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben (PFS). So wurde das mediane PFS in der Ibrutinib-Gruppe noch nicht erreicht (Patienten weiter in stabiler Phase), während es unter Ofatumumab bei 8,1 Monaten lag. Dies entspricht einer 78%igen Reduktion des Progressionsrisikos für die mit Ibrutinib behandelten Patienten ( $p < 0,0001$ ). Zusätzlich führte die Behandlung mit dem Tyrosinkinasehemmer

auch zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,43;  $p < 0,005$ ) (Abbildung). Dieser Effekt wurde beobachtet, obwohl 57 Patienten nach einer bestätigten Progression unter Ofatumumab in die Ibrutinib-Gruppe gewechselt hatten. Der Effekt von Ibrutinib auf das PFS und das Gesamtüberleben (OS) konnte unabhängig von klinischen Ausgangskriterien wie einer del (17q) oder einem Nicht-Ansprechen auf eine Purin-Analoga-Therapie nachgewiesen werden. Die Toxizitäten der Behandlung erwiesen sich als kontrollierbar und resultierten nur selten in Dosisreduktionen oder Therapieabbrüchen. So führten zum Zeitpunkt der Analyse 86,4% der Patienten ihre Ibrutinib-Behandlung fort. Dr. med. Peter Hillmen, Leeds/UK, der diese Resultate präsentierte, meinte: «Diese Studie bestätigt die Wirksamkeit der neuen Ibrutinib-Monotherapie bei Patienten mit CLL/SLL.»

### Hohe Ansprechraten mit BCL-2-Hemmer ABT-199

Aufgrund einer Überexpression des BCL-2-Proteins kommt es bei einer CLL zu einer Störung der Apoptose und damit zu einem verlängerten Überleben der leukämischen Zellen. ABT-199 ist ein selektiver, potenter, oraler BCL-2-Hemmer, der rasch eine Apoptose der CLL-Zellen induziert. Eine bereits früher durchgeführte Analyse der von Seymour und Kollegen vorgestellten Studie hatte die Antitumoraktivität einer ABT-199-Monotherapie bei relapsierten/refraktären Hochrisiko-CLL- und SLL-Patienten (einschliesslich kompletter Remissionen) bestätigt. Nachdem jedoch Fälle eines Tumor-Lyse-Syndroms (TLS) aufgetreten waren, wurden die Dositration von ABT-199, die TLS-Prophylaxe und das Monitoring angepasst.

In der aktuellen Präsentation stellte Dr. med. John Seymour, Melbourne/Australien, ein Update der laufenden Phase-I-Studie vor (5). Dieses zeigte unter anderem, dass AB-199 dann sicher eingesetzt werden kann, wenn eine sorgfältige, stufenweise Dosisescalation durchgeführt und so das Risiko für eine rasche Zerstörung des Tumors minimiert wird. Bis im April 2014 traten keine weiteren Fälle eines TLS mehr auf.

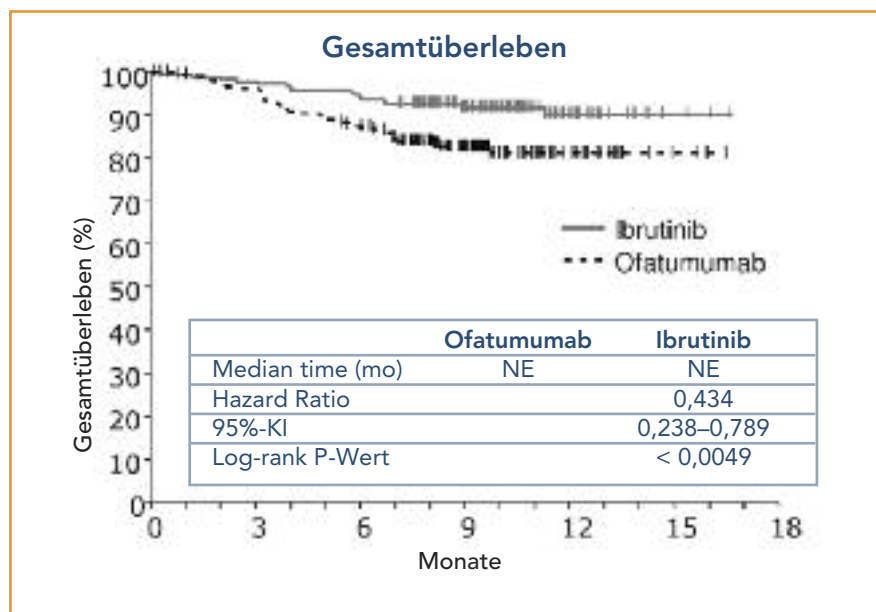


Abbildung: Bei relapsierten/refraktären Patienten mit CLL/SLL führte eine Behandlung mit Ibrutinib im Vergleich zu Ofatumumab nach einem medianen Follow-up von 9,4 Monaten zu einer signifikanten 56%igen Reduktion des Mortalitätsrisikos (4).

Hinsichtlich Wirksamkeit wurden mit ABT-199 mit einer Gesamtansprechraten von 75 bis 79% und einer Rate kompletter Remissionen (CR) von 22 bis 29% eindrückliche Resultate erreicht (Tabelle). Bei Patienten mit einer CR konnte auch eine MRD-Negativität (= Minimal Residual Disease) festgestellt werden, selbst in Fällen einer Hochrisikoerkrankung. Die geschätzte Rate des Überlebens frei von Krankheitsprogression nach 24 Monaten liegt bei den mit einer Dosis von mindestens 400 mg ABT-199 behandelten Patienten bei 59%. Diese Dosierung wird derzeit in einer Sicherheits-Expansions-Kohorte weiter getestet. Zudem wurden verschiedene Studien mit ABT-199 als Mono- respektive Kombinationstherapie bei relapsierten/refraktären CLL-Patienten gestartet: Hierzu gehören eine Phase-II-Studie mit ABT-199-Monotherapie bei relapsierten Patienten mit del(17q), eine Phase-III-Studie zu ABT-199 plus Rituximab versus Bendamustin/Rituximab und Kombinationsstudien mit Bendamustin/Rituximab und Obinutuxumab.

### Bessere Lebensqualität mit Idelalisib

Zu den neuen Substanzen, die bei relapsierten/refraktären CLL-Patienten positive Resultate gezeigt haben, gehört auch der Phosphatidylinositol-3-Kinase p110δ (PI3Kδ)-Hemmer Idelalisib. Als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab (MabThera®) eingesetzt, konnten Gesamtansprechraten zwischen 72 und 81% und ein medianes OS von 92% nach 12 Monaten für die Kombination respektive ein noch nicht erreichtes medianes OS für die Monotherapie verzeichnet werden (6, 7). Eradat und Kollegen haben in ihrer Arbeit den Einfluss von Idelalisib auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) von Patienten mit relapsierter/refraktärer CLL untersucht, die an der Studie von Furman teilgenommen hatten und entweder mit Idelalisib plus Rituximab oder Rituximab plus Placebo behandelt worden waren (7, 8). Es handelte sich dabei um ein Kollektiv in einem schlechten Allgemeinzustand, insbesondere um Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion, einer durch die Vortherapie induzierten Myelosuppression oder anderen schweren Komorbiditäten. Die Untersuchung zeigte schliesslich, dass die

Tabelle: **Eine ABT-199-Monotherapie erreichte bei Patienten mit relapsierter/refraktärer CLL hohe Ansprechraten (5)**

	Alle n (%) n = 78	del(17q) n (%) n = 19	Fludarabin- refraktär n (%) n = 41	IGHV unmutiert n (%) n = 24
<b>Ansprechen</b>				
Gesamtansprechen	60 (77)	15 (79)	31 (76)	18 (75)
Komplettes Ansprechen	18 (23)	5 (26)	9 (22)	7 (29)
Partielles Ansprechen	42 (54)	10 (53)	22 (54)	11 (46)
Stabile Erkrankung	10 (13)	2 (11)	7 (17)	2 (8)
Progression	2 (3)	1 (5)	1 (3)	2 (8)

Gruppe mit Idelalisib und Rituximab nach 8 Wochen eine signifikant bessere HRQoL und eine bessere Kontrolle der Symptome aufwies als die mit Rituximab und Placebo behandelten Patienten.

### Lenalidomid bei relapsierter/refraktärer CLL

Auch zum Einsatz von bereits aus anderen Indikationen bekannten Substanzen wurden in Mailand aktuelle Daten präsentiert. So untersuchten Mauro und Kollegen in einer Studie der Phase I/II die Substanzen Fludarabin (F) und Cyclophosphamid (C) in Kombination mit Lenalidomid (REvlimid®) bei relapsierten/refraktären CLL-Patienten mit ungünstiger Zytogenetik (9). Insgesamt wurden 40 Patienten im medianen Alter von 66 Jahren eingeschlossen. Die mittlere Anzahl der Vortherapien lag bei 1 (Range 1–3). 82% der Patienten waren mit FC oder FC-R (Rituximab) vorbehandelt. Zu Studienbeginn lag die mediane absolute Lymphozytenzahl bei 49% der Patienten bei Werten über 60 x 10<sup>9</sup>/l. Erhöhte B2M-Werte zeigten 53% der Patienten, ein Binet-Stadium C 26% und Lymphknoten-Bulk (≥ 5 cm) 29% der Teilnehmenden. 65% der Patienten waren IGVH-unmutiert, 15% zeigten eine del(11q) und 25% eine del(17q). Die Behandlung umfasste sechs monatliche FC-Zyklen (F: 30 mg/m<sup>2</sup> i.v., C: 250 mg/m<sup>2</sup>, Tage 1–3), kombiniert mit Lenalidomid an 14 aufeinanderfolgenden Tagen (Tag 1–14) in einer Dosis von 2,5 mg pro Tag (erster Zyklus), danach eskaliert auf 5 mg/Tag. Das mediane Follow-up betrug 14,3 Monate. Die am häufigsten (≥ 10%) auftretenden nicht hämatologischen Nebenwirkungen waren Fatigue, Pyrexie, Muskelkrämpfe und Rash. Nicht hämatologische Nebenwirkungen vom Grad 3 und mehr wurden

bei 5 Patienten registriert. Es trat kein Fall eines TLS oder einer Thrombose auf. Die häufigste hämatologische Nebenwirkung vom Grad 3/4 war eine Neutropenie (65% der Patienten). Dagegen wurden nur 3 Fälle (7,5%) einer Infektion ≥ Grad 3 (Pneumonie) festgestellt. Die ITT-Analyse ergab eine Gesamtansprechraten von 64,1% (23% CR, 41% partielles Ansprechen, PR). 1 der 5 Patienten mit einer del(17q) erreichte eine CR, 1 weiterer eine PR. Nach 24 Monaten lag das PFS bei 50% und das OS bei 80%. Insgesamt sprechen diese Daten dafür, dass die Kombination aus FC und Lenalidomid – in der maximal tolerierten Dosis von 5 mg pro Tag verabreicht – für Patienten mit negativen genetischen Faktoren ein aktives Salvage-Regime mit einer akzeptablen Toxizität (v.a. hinsichtlich Infektionen) darstellt. ■

Therese Schwender

#### Referenzen:

- Eichhorst B et al.: Chronic lymphocytic leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2011; 22: vi50–vi54.
- NCCN Guidelines Non-Hodgkin's Lymphomas Version 2.2013.
- Zenz T et al.: Risk categories and refractory CLL in the era of chemoimmunotherapy. Blood 2012; 119: 4101–4107.
- Hilmen P et al.: Randomized comparison of Ibrutinib versus Ofatumumab in previously treated chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma: Results from the phase III PCYC-1112 RESONATE™ trial. EHA 2014, Abstract S693.
- Seymour J et al.: ABT-199: Novel Bcl-2 specific inhibitor updated results confirm substantial activity and durable responses in high-risk CLL. EHA 2014, Abstract S702.
- Brown JR et al.: Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110?, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood 2014; 123: 3390–7.
- Furman RR et al.: Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 2014; 370: 997–1007.
- Eradat HA et al.: Health-related quality of life impact of Idelalisib in patients with relapsed chronic lymphocytic leukemia: phase 3 results. EHA 2014, Abstract ABSSUB-4637.
- Mauro FR et al.: Fludarabine, cyclophosphamide and lenalidomide in relapsed/refractory patients with CLL, preliminary results of the phase 1-2 GIMEMA CLL0606 study. EHA 2014, ABSSUB-4634.