

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Studienhighlights zum Umgang mit den neuen Wirksubstanzen

In der Behandlung der CLL konnte die Prognose von Patienten in der rezidivierten/refraktären Situation und/oder bei spezifischen Mutationen mit den neuen Wirksubstanzen Ibrutinib, Idelalisib und Venetoclax erfreulich verbessert werden. Auch Therapieoptimierungen, wie eine Lenalidomid-Erhaltungstherapie, zeigten grossen Benefit für ein langes, krankheitsfreies Überleben.

Ibrutinib bei therapienaiven und rezidivierten Patienten

Der Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTI) Ibrutinib (Imbruvica®) ist für die Behandlung von Patienten mit CLL sowohl in der rezidivierten und refraktären Situation als auch in der Erstlinie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation zugelassen. Beim ASH-Jahresmeeting 2016 wurden die Ergebnisse der Phase-II-Studie PCYC-1102/1103, die Ibrutinib als Monotherapie bei 31 therapienaiven (TN) und 101 CLL-rezidivierten/refraktären (R/R) Patienten prüfte, nach einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren präsentiert (1). Die Patienten waren im Median 62 Monate (TN) respektive 49 Monate (R/R) in der Studie.

Nach 5 Jahren Nachbeobachtungszeit waren noch 65% (TN) respektive 30% (R/R) der Patienten unter Therapie. 3% (bzw. 33%) der Patienten brachen die Therapie aufgrund eines Progresses und 19% (bzw. 21%) aufgrund von Nebenwirkungen ab. Ein Ansprechen wurde insgesamt bei 89% der Studienteilnehmer gesehen. Bezüglich der Hochrisiko-Aberrationen sprachen 97% der R/R-Patienten mit 11q-Deletion auf Ibrutinib an, 90% mit nicht mutiertem IgVH-Gen, 90% mit komplexem Karyotyp und 79% mit 17p-Deletion.

Insgesamt wurden bei den TN-Patienten die Daten für das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) noch nicht erreicht, nach 5 Jahren waren 92% der Patienten am Leben und ohne Krankheitsprogress. Bei den R/R-Patienten betrug das mediane PFS 52 Monate und die 5-Jahres-PFS-Rate 43%. Das mediane OS war «noch nicht erreicht», und nach 5 Jahren waren 57%

der R/R-Patienten noch am Leben. Ibrutinib wurde gut vertragen, und die meisten neuen Nebenwirkungen von Grad ≥ 3 nahmen im Therapieverlauf ab.

Erstlinientherapie bei älteren, komorbiden Patienten: signifikant verlängertes OS

Da CLL-Patienten in der Regel älter und gehäuft komorbid sind, wurde Ibrutinib speziell bei diesem Patientenkontinuum in der Erstlinientherapie untersucht. Ein Update der Phase-III-Studie RESONATE-2 (PCYC-1115) wurde in San Diego mit einer Nachbeobachtungszeit von 29 Monaten präsentiert (2).

Das 2-Jahres-PFS betrug 89% unter Ibrutinib versus 34% unter Chlorambucil, das mediane PFS war unter Ibrutinib zum aktuellen Zeitpunkt «nicht erreicht» und betrug im Chlorambucil-Arm 15 Monate (Hazard Ratio; HR = 0,121; $p < 0,0001$). Im Vergleich zur Chemotherapie wurde das Risiko einer Progression bei Patienten mit 11q-Deletion um 99% (HR = 0,014; $p < 0,0001$) und ohne 11q-Deletion um 82% (HR = 0,18; $p < 0,0001$) reduziert. Der Therapieerfolg unter Ibrutinib war unabhängig vom IGHV-Mutationsstatus und zeigte eine 2-Jahres-PFS-Rate von 90% (mit IgVH-Mutation) respektive 89% (ohne IgVH-Mutation) im Vergleich zu 43% respektive 22% unter Chlorambucil.

Trotz der Möglichkeit zum Cross-over nach Krankheitsprogress blieb das Gesamtüberleben mit der längeren Nachbeobachtungszeit im Ibrutinib-Arm demjenigen der Vergleichsgruppe überlegen. Nach 24 Monaten lebten 95% der Patienten im Ibrutinib-Arm (versus 84% der Patienten im Chlorambucil-Arm). Die

Häufigkeit der Komplettremissionen verbesserte sich im Laufe der Studie von 7% nach 12 Monaten Nachbeobachtungszeit auf 15% nach 24 Monaten und auf 18% nach 29 Monaten. Auch die hämatologische Funktion verbesserte sich häufiger unter Ibrutinib, verglichen mit Chlorambucil.

Wirksame Kombination: Idelalisib plus Bendamustin/Rituximab

Der selektive PI3K δ -Inhibitor Idelalisib (Zydelig®) ist in Kombination mit einem monoklonalen CD20-Antikörper bei vorbehandelten Patienten oder in der Erstlinie bei Vorliegen einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation zugelassen. Auch die Hinzunahme von Idelalisib zur Kombination Bendamustin/Rituximab (BR) verlängerte das PFS von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL.

Die weltweite, randomisierte, plazebo-kontrollierte Phase-III-Studie 115 wurde aufgrund der guten Ergebnisse nach der ersten Effektivitätsanalyse entblindet. Beim ASH-Jahreskongress 2016 präsentierte Andrew D. Zelenetz, New York/USA, Ergebnisse zum OS mit einer Nachbeobachtungszeit von 21 Monaten (3).

Alle Risikogruppen profitierten

416 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, von denen zur Zeit der Auswertung 31% im Idelalisib-Arm und 0% im BR-Arm noch unter Therapie waren. Das mediane OS war im Idelalisib-Arm «noch nicht erreicht» und betrug im BR-Arm 40,6 Monate (HR = 0,67; $p = 0,036$). Der Überlebensvorteil zeigte sich für alle untersuchten Risikokategorien. Auch Patienten ohne 17p-Deletion oder TP53-Mutation profitierten von der zusätzlichen Idelalisib-Gabe (HR = 0,67; $p = 0,12$). Das mediane PFS betrug in der aktuellen Analyse 23,0 versus 11,1 Monate (HR = 0,31; $p < 0,0001$) für die ITT-Population. Bei Patienten, bei denen weder eine 17p-Deletion noch eine TP53-Mutation vorlag, betrug das PFS 27,8 (vs. 11,2) Monate (HR = 0,25; $p < 0,001$).

Insgesamt waren die Nebenwirkungen kontrollierbar. Opportunistische Infektionen (Pneumozystis-Pneumonie: 2% vs. 0%; CMV-Infektionen: 6% vs. 1%) und klinisch relevante Nebenwirkungen (71% vs. 45%) traten häufiger im Idelalisib-Arm auf. Eine adäquate PJP-Prophylaxe und ein CMV-Monitoring könnten möglicherweise den Therapieerfolg mit Idelalisib verbessern, bemerkte Zelenetz. Die Kombination von Idelalisib, Bendamustin und Rituximab sei eine wichtige Therapieoption für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL, schloss er.

Venetoclax nach Versagen eines B-Zell-Rezeptor-Signalweg-Inhibitors

Patienten, die nach Ibrutinib oder Idelalisib rezidivieren oder refraktär sind, haben die Möglichkeit, mit Venetoclax (Venclyxto[®] gemäss EMA-Zulassung; Hersteller AbbVie) behandelt zu werden. In der Phase-II-Studie M14-032 wurde ein entsprechendes Patientenkollektiv mit Venetoclax in einer Dosierung von 20–400 mg täglich therapiert (4). Patienten mit hoher Tumormasse wurden für die ersten zwei Dosierungen stationär aufgenommen und prophylaktisch mit Rasburicase und intravenöser Hydratation behandelt. Patienten mit nachgewiesener Richter-Transformation waren von der Studie ausgeschlossen. 70% der 43 unter Ibrutinib R/R-Patienten und 62% der 21 unter Idelalisib R/R-Patienten sprachen auf Venetoclax an. Nach 11,8 Monaten Nachbeobachtungszeit waren die mediane Dauer des Ansprechens, das PFS und das OS noch nicht erreicht. Das geschätzte 12-Monats-PFS betrug 80%. Von 45% der verfügbaren Proben wurde eine MRD-Negativität zwischen den Wochen 24 und 48 festgestellt. Bei 5 Patienten mit dauerhafter MRD-Negativität im Blut wurde auch das Knochenmark untersucht, wobei 1 Patient MRD-negatives Knochenmark aufwies.

Erhaltungstherapie mit First-line-Lenalidomid verlängert das PFS um 86%

Auch Optimierungen der etablierten Therapien verbessern die Prognose der Patienten. Die Studie CLLM1 der deutschen CLL-Studiengruppe untersuchte, ob die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid (Revlimid[®]) nach Erstlinientherapie gemäss Wahl des behandelnden Arztes die Prognose von körperlich fitten Patienten, aber mit hohem Risiko eines frühen Progresses verbessern kann (5). 468 Patienten wurden gescreent, wovon 89 Patienten den Einschlusskriterien entsprachen und in einer 2:1-Randomisierung Lenalidomid oder Placebo erhielten. In der Studien- und Kontrollgruppe ergab sich folgendes Ergebnis: Die Patienten waren im Durchschnitt 64 Jahre alt. Etwa 90% der Patienten waren nicht IGHV-mutiert, 13,5% (bzw. 7,7%) zeigten eine 17p-Deletion, 17,9% (bzw. 25,9%) eine TP53-Mutation. Die meisten Patienten waren in der Erstlinie mit Bendamustin/Rituximab (BR; 61,7% bzw. 58,6%) oder Fludarabin/Cyclophosphamid/Rituximab (FCR; 36,7% bzw. 41,4%) behandelt worden und sprachen in der Mehrheit partiell auf die Therapie an. Das Risiko, einen Progress zu erleiden oder zu versterben, wurde unter einer Lenalidomid-Erhaltungstherapie um 86% gegenüber der Placebogruppe reduziert (PFS: HR = 0,148; $p < 0,00001$). Das mediane PFS betrug 13,3 Monate und war unter Lenalidomid mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,5 Monaten noch nicht erreicht. Bezüglich des MRD konnte die prognostische Signifikanz bestätigt werden. Im Lenalidomid-Arm, nicht aber unter Placebo konnte das Erreichen von MRD-Negativität beobachtet werden. Das OS war mit insgesamt 3 Todesfällen bis anhin statistisch nicht verschieden.

Erhaltungstherapie in der zweiten Therapielinie

Auch nach einer Zweitlinientherapie verbessert die Erhaltungstherapie mit Lenalidomid die Prognose (6). Die multizentrische, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie CONTINUUM wurde nach der ersten Zwischenanalyse aufgrund des Erreichens des primären Endpunktes entblindet. 314 Patienten im Alter von median 63 Jahren hatten randomisiert Lenalidomid oder Placebo erhalten. Knapp die Hälfte der Patienten wies wenigstens einen negativen prognostischen Faktor auf.

Das mediane PFS betrug 33,9 Monate im Lenalidomid- und 9,2 Monate im Placebo-Arm (HR = 0,40; $p < 0,001$). Das OS war nicht unterschiedlich (HR = 0,96; $p = 0,856$). 36% der Patienten im Lenalidomid-Arm (vs. 58% im Placeboarm) erhielten eine weitere Therapie, davon 16% (bzw. 20%) einen Bruton-Tyrosinkinase- oder PI3K-Inhibitor. ▲

Ine Schmale

Referenzen:

1. O'Brien S et al.: Five-year experience with single-agent ibrutinib in patients with previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic leukemia. ASH 2016, Abstr. #233.
2. Barr P et al.: Updated efficacy and safety from the phase 3 RESONATE-2 study: Ibrutinib as first-line treatment option in patients 65 years and older with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. ASH 2016, Abstr. #234.
3. Zelenetz AD et al.: Updated analysis of overall survival in randomized phase III study of idelalisib in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed/refractory CLL. ASH 2016, Abstr. #231.
4. Jones J et al.: Venetoclax monotherapy for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who relapsed after or were refractory to ibrutinib or idelalisib. ASH 2016, Abstr. #637.
5. Fink A et al.: CLLM1 – Lenalidomide maintenance following firstline immunochemotherapy in patients with high risk-CLL. ASH 2016, Abstr. #229.
6. Foa R et al.: Phase 3 study of lenalidomide versus placebo as maintenance therapy following second-line treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia (CONTINUUM). ASH 2016, Abstr. #230.