

Chronisch lymphatische Leukämie

Neue zielgerichtete Therapien bei rezidivierender/refraktärer Erkrankung

Durch die Zulassung neuer zielgerichteter Behandlungen hat sich die Therapielandschaft bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) grundlegend verändert. Im Rahmen des 1. SOHC diskutierten Experten vielversprechende Resultate aus aktuellen Studien bei rezidivierender/refraktärer Erkrankung.

Die Inhibition des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs (BCRi) hat sich als zielgerichtete CLL-Behandlung etabliert. In der Schweiz sind aus dieser Substanzklasse bisher der Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor Ibrutinib (Imbruvica®) und der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)-Inhibitor Idelalisib (Zydelig®) verfügbar.

Ein aktuelles 5-Jahres-Update der PCYC-1102/PCYC-1103-Studie zeigt nun erstmals die Langzeitwirksamkeit von Ibrutinib. So lag bei nicht vorbehandelten Patienten die 5-Jahres-PFS-Rate unter Ibrutinib bei 92% und das 5-Jahres-Gesamtüberleben bei 92% (1). Bei rezidivierender/refraktärer CLL (R/R CLL) betrug die 5-Jahres-PFS-Rate 43% und das 5-Jahres-Gesamtüberleben 57% (1). Zudem deuten die Daten darauf hin, dass mit einem möglichst frühzeitigen Beginn der Ibrutinib-Behandlung der beste Behandlungserfolg erzielt werden kann.

Bei R/R CLL-Patienten mit kurzer Remissionsdauer hat sich die Kombination aus Idelalisib und Bendamustin (Ribomu-

stin®)/Rituximab (MabThera®) als wirksam erwiesen. Im Vergleich zu einer Bendamustin/Rituximab-Behandlung konnte das mediane PFS durch Zugabe von Idelalisib signifikant verlängert werden (20,8 versus 11,1 Monate, HR: 0,33; $p < 0,0001$) (2).

Wirksame Salvage-Therapie mit Ibrutinib und Idelalisib

Aktuelle Daten zeigen zudem, dass die beiden BCRi auch als Salvage-Therapie wirksam sind. Im Rahmen der Study 116 konnte bei R/R CLL-Patienten unter Idelalisib plus Rituximab eine signifikant höhere Gesamtansprechrate als unter Rituximab-Monotherapie beobachtet werden (81% versus 13%, OR: 29,92; $p < 0,001$) (3). In einer aktualisierten Analyse, welche zusätzlich die Extensionsstudie 117 beinhaltet, wurde darüber hinaus ein positiver Einfluss auf das mediane PFS beobachtet (19,4 versus 7,3 Monate, HR: 0,25; $p < 0,0001$) (4).

Im Vergleich zum anti-CD20-Antikörper Ofatumumab (Arzerra®) führt eine Salvage-Therapie mit Ibrutinib zu einem sig-

nifikant längeren PFS (nicht erreicht versus 8,11 Monate, HR: 0,133), wie ein am ASCO 2017 präsentiertes Update der RESONATE-Studie zeigt (5).

Hohe Ansprechraten unter Venetoclax

Die Blockade des pro-apoptotischen B-Zell-Lymphom-2-Proteins (BCL-2) stellt ein weiteres zielgerichtetes Behandlungsprinzip bei CLL dar. Venetoclax (Venclyxto®) ist der erste in der Schweiz zugelassene BCL-2-Inhibitor.

Im Rahmen der Studie M14-032 wurde die Wirksamkeit einer Venetoclax-Monotherapie bei R/R CLL-Patienten nach Versagen einer vorgängigen BCRi-Behandlung untersucht. Ein am ASCO 2018 präsentiertes Update zeigt, dass mit dieser Behandlung relativ hohe Ansprechraten von 66% (gemäss den Studienärzten) beziehungsweise 70% (gemäss eines unabhängigen Bewertungskomitees) erreicht werden können (6), hiess es im Rahmen des AbbVie-Satellitensymposiums «Expert Opinions on Targeted Therapies in CLL».

In Kombination mit Rituximab hat sich Venetoclax ebenfalls als wirksam erwiesen. Im Vergleich zu Bendamustin/Rituximab konnte in der MURANO-Studie unter Venetoclax/Rituximab eine höhere Ansprechraten erreicht werden (93,3% versus 67,7%) (7). Zudem war das mediane PFS signifikant verlängert (2-Jahres-Rate: 84,9 versus 36,3%, HR: 0,17; $p < 0,001$, siehe Abbildung) (7).

Hochrisikopatienten profitieren ebenfalls

CLL-Patienten mit einer Deletion des Chromosoms 17p gelten insgesamt als schwer behandelbar. Wie die Phase-II-Studie M13-982 zeigt, ist Venetoclax auch bei dieser Patientenpopulation wirksam. Gemäss einer aktuellen Analyse der Gesamtkohorte lag die Gesamtansprechrate bei 77% und 20% der Patienten erreichten eine komplette Remission (8). Die 24-Monatsschätzung für das PFS be-

Zunehmend bessere Behandlungsmöglichkeiten

Kurzinterview mit Prof. Yves Chalandon, Département des spécialités de médecine, Service d'hématologie, Hôpitaux Universitaires Genève, Chair

Welches Fazit ziehen Sie aus dem Symposium?

Prof. Yves Chalandon: Das Symposium hat gezeigt, dass für die CLL-Therapie neue zielgerichtete Behandlungen verfügbar sind, die über einen längeren Zeitraum lebensrettend für die Patienten sein können. Darüber hinaus gibt es neue Tools, die ein gutes Follow-up und basierend darauf eine individuelle Anpassung der Therapie ermöglichen. Insgesamt gibt es zunehmend bessere Behandlungsmöglichkeiten für CLL-Patienten, wie auch der präsentierte Fall des 86-jährigen Patienten eindrucksvoll gezeigt hat.

Wie wichtig schätzen Sie die MRD-Negativität als Behandlungsziel bei CLL in der klinischen Praxis ein?

Chalandon: MRD-Negativität zu erreichen, ist ein sehr wichtiges Behandlungsziel. Meiner Ansicht nach ist es eines der wichtigsten Tools, das uns zur Verfügung steht. Dies gilt nicht nur für die CLL, sondern für alle hämatologischen Erkrankungen.



trug 54% und für das Gesamtüberleben 73% (8).

Dass Venetoclax auch bei Patienten mit ungünstigen Voraussetzungen eine gute Behandlungsmöglichkeit bietet, zeigte sich zudem anhand eines präsentierten Fallberichts. Hierbei konnten bei einem 86-jährigen Patienten mit dem BCL-2-Inhibitor in der sechsten Behandlungslinie gute Resultate erzielt werden.

MRD-Negativität als wichtiger prognostischer Marker

Das Erreichen von MRD-Negativität gewinnt als Behandlungsziel bei CLL zunehmend an Bedeutung, vor allem im Hinblick darauf, dass mit den meisten Kombinationstherapien in klinischen Studien inzwischen Ansprechraten von 100% erreicht werden. Wie im Rahmen der CLL8-Studie gezeigt wurde, haben MRD-negative Patienten ein signifikant längeres medianes PFS und Gesamtüberleben als MRD-positive Patienten (9). Eine kombinierte Auswertung der CLL8-

und CLL10-Studien bestätigte diese Ergebnisse (10). Mittlerweile konnte in vielen weiteren CLL-Studien die wichtige Rolle von MRD-Negativität als prognostischer Marker etabliert werden.

Dementsprechend wurden als sekundärer Endpunkt der bereits erwähnten MURANO-Studie die MRD-Level im peripheren Blut untersucht. Innerhalb von 9 Monaten waren unter Venetoclax/Rituximab etwa 60% der Patienten MRD-negativ. Im Gegensatz dazu erreichten unter Bendamustin/Rituximab nur 13% der Patienten MRD-Negativität (7). Betrachtet man die MRD-Level noch etwas detaillierter, so waren in der Bendamustin-Gruppe 29% der Patienten hoch-positiv, mit einer oder mehr CLL-Zellen pro 100 Leukozyten, während dies unter Venetoclax nur auf 5% der Patienten zutraf.

Referenzen:

1. O'Brien S et al.: Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood* 2018; 131(17): 1910–1919.

2. Zelenetz AD et al.: Idelalisib or placebo in combination with bendamustine and rituximab in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia: interim results from a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(3): 297–311.

3. Furman RR et al.: Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2014; 370(11): 997–1007.

4. Sharman JP: Second interim analysis of a phase 3 study of idelalisib (zydelig®) plus rituximab (r) for relapsed chronic lymphocytic leukemia (cll): efficacy analysis in patient subpopulations with del(17p) and other adverse prognostic factors. *ASH 2017, Abstract #330*.

5. Byrd JC et al.: Long-term efficacy and safety with ibrutinib (ibr) in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL): Up to four years follow-up of the RESONATE study. *J Clin Oncol* 2017; 35(15_suppl): 7510–7510.

6. Byrd JC et al.: Durability of response to venetoclax (VEN) in patients with CLL relapsed/refractory to ibrutinib and/or idelalisib. *J Clin Oncol* 2018; 36(suppl): abstr 7512.

7. Seymour JF et al.: Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2018; 378(12): 1107–1120.

8. Stilgenbauer S et al.: Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia with 17p deletion: results from the full population of a phase II pivotal trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(19): 1973–1980.

9. Böttcher S et al.: Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol* 2012; 30(9): 980–988.

10. Kovacs G et al.: Minimal residual disease assessment improves prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who achieve partial response: comprehensive analysis of two phase III studies of the German CLL Study Group. *J Clin Oncol* 2016; 34(31): 3758–3765.

CD