

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Neue Optionen für rezidierte/refraktäre Patienten

Auch wenn in der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie einige Fortschritte erzielt wurden, fehlen nach wie vor Optionen für rezidierte und therapie-refraktäre Patienten. Die Kombination aus Ibrutinib, Bendamustin und Rituximab sowie Venetoclax, ein neuer oraler BCL2-Inhibitor, scheinen diesbezüglich nun vielversprechend zu sein.

Trotz beachtlicher Fortschritte, die in den letzten Jahren in der Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) gemacht wurden, kommt es bei den meisten früher oder später zu einem Rezidiv. In dieser Situation können Optionen wie die Kombination Bendamustin/Rituximab (BR) zum Einsatz kommen.

In einer Phase-III-Studie wurde nun untersucht, ob der Erfolg dieser Kombination durch die Zugabe von Ibrutinib (Imbruvica®), dem Hemmer der Bruton's Tyrosinkinase, noch weiter verbessert werden kann. Die ersten Resultate dieser HELIOS genannten Studie wurden zuerst am Jahreskongress der ASCO und unmittelbar nachfolgend auch am EHA-Kongress präsentiert (1).

Ibrutinib plus BR: signifikante Reduktion des Progressionsrisikos

In diese internationale, doppelblinde, plazebokontrollierte Multizenterstudie wurden 578 vorbehandelte Patienten (median 2 Vortherapien) eingeschlossen. Sie erhielten im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder BR (≤ 6 Zyklen) plus Ibrutinib (420 mg/Tag) oder BR plus Plazebo. Nach einem medianen Follow-up von 17,2 Monaten wiesen Patienten unter Ibrutinib plus BR ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (PFS) auf als Patienten unter Plazebo plus BR (median «nicht erreicht» vs. 13,3 Monate; Hazard Ratio; HR: 0,203; 95%-KI: 0,150–0,276; $p < 0,0001$) (Abbildung). Die Resultate waren dabei auch in den verschiedenen Subgruppen («bulky disease», «IGVH mutiert/unmutiert») erhalten. Die Gesamtansprechrate (ORR) betrug 82,7%

respektive 67,8% ($p < 0,0001$). Die Rate eines kompletten Ansprechens (CR/CRi) lag bei 10,4% für Patienten unter Ibrutinib plus BR versus bei 2,8% unter Plazebo/BR. Das mediane Gesamtüberleben (OS) wurde nicht erreicht (HR: 0,628; $p = 0,06$).

Die Inzidenz von Nebenwirkungen war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Am häufigsten traten Neutropenie (alle Grade: 58,2% unter Ibrutinib plus BR vs. 54,7% unter Plazebo/BR) und Übelkeit auf (36,9% vs. 35,2%). Die häufigsten Nebenwirkungen vom Grad 3/4 waren Neutropenie (53,7% vs. 50,5%) und Thrombozytopenie (15,0% in beiden Armen). Die Studienautoren kamen zum Schluss, dass die in der Studie gezeigte Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 80%, die verbesserten Ansprechraten und die mit den bekannten Profilen der einzelnen Substanzen konsistente Verträglichkeit die Bedeutung von Ibrutinib in der Behandlung der CLL weiter untermauert.

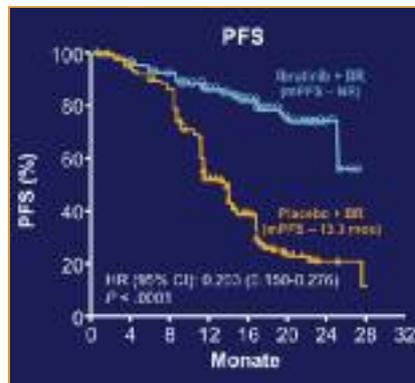


Abbildung: HELIOS-Studie: Die Kombination aus Ibrutinib, Bendamustin und Rituximab verbessert das PFS im Vergleich zu Plazebo, Bendamustin, Rituximab signifikant (1). BR = Bendamustin/Rituximab; ITT = intent-to-treat; NR = not reached/«nicht erreicht».

Venetoclax, ein oraler BCL2-Inhibitor

Neben der Kombination bereits bekannter Substanzen werden weitere Möglichkeiten erforscht, rezidierten oder therapie-refraktären Patienten eine Behandlungsoption anbieten zu können. Ein in dieser Hinsicht vielversprechender Kandidat ist der neue orale BCL2-Inhibitor Venetoclax (ABT-199/GDC-0199). Prof. Dr. med. Andrew Roberts, Melbourne/Australien, erläuterte zu Beginn seiner Präsentation den Wirkmechanismus dieser Substanz: «CLL-Zellen sind für ihr Überleben auf hohe Spiegel des antiapoptotischen Proteins BCL2 angewiesen. Venetoclax bindet an dieses Protein und hemmt seine Überexpression. Dies führt schliesslich zur Apoptose der Tumorzelle.» Als Einzelsubstanz bewirkte Venetoclax bei etwa 80% der Patienten mit rezidivierender/refraktärer (r/r) CLL und SLL (= small lymphocytic leukemia) eine rasche Reduktion der Krankheitslast (2). «23% der Patienten erreichten ein komplettes Ansprechen. Mit einer Kombinationstherapie könnte dies aber vielleicht noch höher sein», meinte Roberts. «Als logischer Kombinationspartner erschien uns dabei Rituximab. In präklinischen Modellen bei CD20-positiven Lymphomen war eine Synergie von Venetoclax und Rituximab feststellbar.»

Hohe Ansprechraten in Kombination mit Rituximab

Die Kombination von Venetoclax und Rituximab wurde in einer offenen, multizentrischen Dosisescalationsstudie der Phase Ib bei r/r CLL- und SLL-Patienten untersucht (3). Als empfohlene Zieldosis für die Phase II wurden 400 mg/Tag bestimmt. Der Referent resümierte die ersten Resultate zur Wirksamkeit, ermittelt bei 49 Patienten. Die mediane Anzahl Vortherapien dieser Patienten war 2. Bei 92% gehörte dazu auch Rituximab, 29% waren Rituximab-refraktär. Von 46 Patienten mit verfügbaren Daten wiesen 9 (20%) eine del17p auf, 19 von 27 Patienten

Klassifikation des Ansprechens	MRD*-negativ	MRD*-positiv	nicht auswertbar
CR/CRi (n = 20)	13	5	2
PR (n = 21)	10	10	1
andere (n = 8)	1 ^a	1 ^b	6 ^c
Total n/N (%)	24/49 (49)	16/49 (33)	9/49 (18)

^a PR, nicht bestätigt; ^b SD; ^c keine Probe.

Tabelle: Resultate der offenen, multizentrischen Dosiseskaltionsstudie bei r/r CLL- und SLL-Patienten mit Venetoclax plus Rituximab (3). Die Kombination erwies sich mit einer Gesamtansprechrate von 84% als hoch aktiv. Bei 41% der Patienten wurde ein komplettes Ansprechen (CR/CRi) festgestellt. 49% der Patienten waren MRD* (= «minimal residual disease»)-negativ (13 von 20).

* Minimale Residualerkrankung (MRD) im Knochenmark, ermittelt in lokalen Labors (Sensitivität < 10⁻⁴).

(70%) waren IGVH-unmutiert. Die mediane Zeit in der Studie lag bis Januar 2015 bei 13 Monaten.

Zu den Resultaten meinte Prof. Roberts: «Die Kombination erwies sich mit einer Gesamtansprechrate von 84% als hoch aktiv.» Bei 41% der Patienten wurde ein komplettes Ansprechen (CR/CRi) festgestellt. Patienten mit einer del17p, einem unmutierten IGVH und solche mit einer Fludarabin-refraktären Erkrankung sprachen gleichermassen auf die Behandlung an. Insgesamt waren 49% der Patienten MRD (= «minimal residual disease»)-negativ, so 13 der 20 Patienten mit einer CR/CRi (Tabelle). 6 Patienten beendeten die Behandlung mit Venetoclax nach dem Erreichen einer CR/CRi. Das Follow-up zeigte, dass das Ansprechen auch nach einer medianen Zeit von 12 Monaten ohne Venetoclax weiterhin erhalten war.

Als häufigste Nebenwirkung der Behandlung wurde bei 53% der Patienten eine Neutropenie registriert. Dies war auch die häufigste Nebenwirkung vom Grad 3 und 4. Andere häufige Nebenwirkungen waren Durchfall und Übelkeit. «Diese waren in den meisten Fällen vorübergehend und erforderten in der Regel keine Behandlung», so Prof. Roberts weiter. Es traten 2 Fälle eines Tumorlysesyndroms (TLS) auf, 1 davon führte zum Tod. Nach einer Anpassung des Applikationsschemas – die Behandlung konnte nun mit 20 mg Venetoclax pro Tag in der ersten Woche anstelle von

50 mg begonnen werden – traten keine weiteren TLS-Fälle mehr auf.

In einer Phase-III-Studie wird nun bei r/r CLL-Patienten die Kombination von Venetoclax plus Rituximab mit Bendamustin plus Rituximab verglichen (MURANO-Studie).

Die nächste Generation der PI3K-Delta-Inhibitoren

Die PI3K-Delta-Inhibitoren haben mit der Zulassung von Idelalisib (Zydelig®) (zweimal täglich, p.o.) vor nicht allzu langer Zeit ebenfalls Einzug ins Therapiegebiet der CLL gehalten. Die Forschung befasst sich jedoch bereits mit der nächsten Generation dieser Moleküle. Prof. Owen O'Connor, New York, präsentierte ein Update der Resultate zur Erstanwendung des PI3K-Delta-Inhibitors TGR-1202 beim Menschen (4). «Die Substanz weist bedeutende strukturelle Unterschiede zu den anderen PI3K-Delta-Inhibitoren auf und muss aufgrund ihres günstigen pharmakokinetischen Profils lediglich einmal pro Tag eingenommen werden», erläuterte er einleitend. Die ersten klinischen Erfahrungen berichteten über hohe nodale Ansprechraten mit dieser Substanz (88%) bei r/r CLL-Patienten (5).

Gute Verträglichkeit und vielversprechende Aktivität

Die jüngste Sicherheitsanalyse basiert auf 66 auswertbaren Patientendaten mit CLL (n = 20) respektive verschiedenen B-Zell-Lymphomen, die nach mindestens

einer Vortherapie rezidierten oder refraktär wurden. 55% der Patienten hatten bereits drei oder mehr Vortherapien erhalten. Insgesamt wurde die Therapie mit TGR-1202 gut vertragen. Als häufigste Nebenwirkung der Grade 3 und 4 wurde bei 11% der Patienten eine Neutropenie registriert. «31 Patienten werden nun seit mindestens 6 Monaten behandelt, und es zeigte sich kein signifikanter zeit- oder dosisabhängiger Trend bezüglich Nebenwirkungen», ergänzte Prof. O'Connor. «Im Gegensatz zu den Daten, die uns aus Studien mit Idelalisib und dem PI3K-Delta-Gamma-Inhibitor Duvelisib vorliegen, konnten wir unter TGR-1202 bisher keinen Fall einer Kolitis registrieren. Auch substanzbedingte Erhöhungen der Leberenzyme traten unter TGR-1202 viel seltener auf.» Im Bezug auf die Wirksamkeit waren zum Zeitpunkt der Präsentation 51 Patienten auswertbar, 16 unter ihnen mit CLL. 88% (n = 14/16) erreichten ein partielles nodales Ansprechen. Bei 63% der Patienten (10/16) konnte ein Ansprechen gemäss iwCLL-Hallek-2008-Kriterien festgestellt werden.

Prof. O'Connor meinte zum Schluss, aufgrund des Sicherheits- und Wirksamkeitsprofils von TGR-1202 könnten Kombinationen mit anderen neuen, gezielt wirkenden Substanzen sinnvoll sein. Entsprechende Studien würden zurzeit entwickelt.

Therese Schwender

Referenzen:

1. Cramer P et al.: Ibrutinib combined with bendamustine/rituximab in previously treated chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL): first results from a randomized, double-blind, phase 3 study. EHA 2015, Abstract: #LB218.
2. Seymour JF et al.: ABT-199 (GDC-0199) in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia and small lymphocytic lymphoma: high response rates among patients with high risk disease features including unmutated IGHV. EHA 2014, Abstract #S702.
3. Roberts AW et al.: Venetoclax (ABT199 / GDC-0199) Combined With Rituximab Induces Deep Responses In Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. EHA 2015, Abstract #S431.
4. Burris HA et al.: TGR-1202, a novel once daily PI3K-Delta inhibitor, demonstrates clinical activity with a favorable safety profile, lacking hepatotoxicity, in patients with CLL and B-cell lymphoma. EHA 2015, Abstract #S432.
5. Burris HA et al.: Clinical activity and safety profile of TGR-1202, a novel once daily PI3K inhibitor, in patients with CLL and B-cell lymphoma. J Clin Oncol 2015; 33: Abstract #7069.