

28. April 2015

CLL: Therapiestrategien und Erfahrungen mit Ibrutinib

Die aktuellen Daten zu Wirksamkeit und Verträglichkeit des Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitors Ibrutinib bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) diskutierten Prof. Susan O`Brien aus Irvine/Kalifornien und Prof. Jennifer Brown aus Boston auf einem Satellitensymposium im Rahmen des Combined International Workshop on CLL in Bonn. Prof. Peter Stilgenbauer, Ulm, gab einen Überblick darüber, wie die neuen zielgerichteten Substanzen in die Standardtherapie der CLL integriert werden können.

Der Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib wurde im Oktober 2014 zur Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) bei erwachsenen Patienten zugelassen, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten hatten sowie zur Erstlinientherapie bei Patienten mit einer 17p-Deletion oder einer TP53-Mutation, die für eine Chemoimmuntherapie nicht geeignet sind. Außerdem besteht eine Zulassung zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären Mantelzell-Lymphoms. Grundlagen für die Zulassung zur Behandlung der CLL waren eine Phase-III-Studie (RESONATE), und eine Phase-Ib/II-Studie, deren 3-Jahres-Langzeit-Follow-up auf dem ASCO 2014 vorgestellt wurde (1).

Sehr schnelles Ansprechen auf Ibrutinib

"Die rasche Reduktion der Lymphknotengröße durch Ibrutinib ist sehr beeindruckend", sagte O`Brien. Sie wies darauf hin, dass die Ansprechmuster mit Ibrutinib sehr unterschiedlich sind im Vergleich zu dem, was von anderen Therapien her bekannt ist. Zu Beginn der Therapie entwickeln die Patienten eine Lymphozytose, da Ibrutinib den Übertritt der B-Zellen ins periphere Blut induziert. Deren Maximum ist nach etwa 4 Wochen erreicht, dann nimmt sie in den meisten Fällen wieder ab. Die Lymphozytose unter Ibrutinib ist nicht als Krankheitsprogression zu verstehen, erklärte O`Brien. Oft geht sie mit einer deutlichen Abnahme der Lymphknotengröße einher.

In die Phase Ib/II-Studie PCYC-1102/1103 (2), die eine der Grundlagen für die Zulassung von Ibutinib bildete, wurden therapienaive Patienten eingeschlossen, die 65 Jahre oder älter waren (n=31) sowie vorbehandelte Patienten mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) CLL (n=101). 59% hatten 4 oder mehr Vortherapien, in der Gruppe mit r/r CLL wiesen 34% eine 17p-Deletion auf, bei den therapienaiven Patienten waren es 6%. Die meisten Patienten sind momentan nach 3 Jahren immer noch Teilnehmer der Studie (83% der therapienaiven Patienten und 58% der Patienten mit r/r CLL).

Mit Ibrutinib konnten hohe Ansprechraten erzielt werden: 89% in der gesamten Studienpopulation, davon 8% komplette Remissionen, 77% partielle Remissionen, eine nPR und eine kleine Gruppe von 5% hatte eine partielle Remission mit noch bestehender Lymphozytose (PR + L).

Einzigartig in der Therapie mit Ibrutinib seien das Fehlen der Myelosuppression und die sehr schnelle Verbesserung der Zytopenie, sagte O`Brien. Zusammen mit der Lymphozytose kommt es zu einem Anstieg der Hämoglobin- und der Thrombozytenwerte.

Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) war nach 3 Jahren noch nicht erreicht, trotz des hohen Anteils von Patienten mit 17p-Deletion und der großen Gruppe mit 4 und mehr Vortherapien. In der Gruppe von Patienten mit einer 17p-Deletion wurde das mediane PFS erreicht und lag bei 28 Monaten. O`Brien hob hervor, dass das bisher längste berichtete PFS in der Erstlinientherapie der CLL nur 11 Monate betrug im Vergleich zu 28 Monaten in der refraktären/rezidierten Situation bei größtenteils mehrfach vorbehandelten Patienten. Deshalb besteht auch eine Zulassung von Ibrutinib für die Erstlinientherapie, obwohl hierzu Studienergebnisse noch gar nicht vorliegen. Auch im Gesamtüberleben war nach 3 Jahren der Median noch nicht erreicht.

Die randomisierte Phase-III-Studie RESONATE (3) verglich Ibrutinib mit Ofatumumab. Primärer Endpunkt war das PFS. Ein Cross-over war initial nicht erlaubt, und so war der große Unterschied im PFS zu erwarten, sagte O`Brien. Das mediane PFS im Ofatumumab-Arm betrug 8,08 Monate und war im Ibrutinib-Arm zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht erreicht (HR=0,215; $p < 0,0001$). Nach 18 Monaten lag das OS in der Ibrutinib-Gruppe bei 85%, in der Ofatumumab-Gruppe bei 78%. Dabei wurden 120 Patienten (61%), die auf Ofatumumab randomisiert waren und die - nachdem ein Crossover erlaubt war - auf Ibrutinib gewechselt haben, nicht bei der Auswertung berücksichtigt.

Für Ibrutinib gibt es mehrere potentielle Kombinationspartner, wie beispielsweise Rituximab. Ein Vorteil der Kombination mit Rituximab ist der rasche Abfall der Lymphozytose. Dies zeigte sich in einer Studie von Burger et al. (4), in der Rituximab über 6 Monate gegeben wurde und Ibrutinib täglich bis zur Krankheitsprogression. Ob die Kombination der Monotherapie mit Ibrutinib auch langfristig überlegen ist, wird eine Studie beantworten können, die derzeit am MD Anderson Cancer Center in Texas durchgeführt wird, berichtete O`Brien.

Gute Verträglichkeit

Die Nebenwirkungen unter Ibrutinib waren vorwiegend mild (Grad 1/2) und beinhalteten in der Mehrzahl Diarrhoe, Nausea, Fatigue, Arthralgie, Pneumonie und Hypertension. Die Diarrhoe ist vorübergehend und gut behandelbar, erklärte Brown. Die Inzidenz der meisten Nebenwirkungen nimmt mit der Therapiedauer ab, eine Ausnahme bildet der Bluthochdruck, dessen Häufigkeit in der Phase-II-Studie über 3 Jahre konstant war. Im Gegensatz zu vielen anderen Therapien traten unter Ibrutinib mit zunehmender Therapiedauer keine neuen Nebenwirkungen auf, bemerkte Brown.

An schwerwiegenden Nebenwirkungen können schwere Blutungen und Vorhofflimmern auftreten. Eine gleichzeitige Therapie mit Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern sollte daher wenn möglich vermieden werden, riet Brown.

Integration neuer Substanzen in die Therapie der CLL

Standarderstlinientherapie der CLL ist das FCR-Schema (Fludarabin, Cyclophosphamid, Rituximab), mit dem im Vergleich zu FC in der CLL8-Studie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielt werden konnte (5). In Abhängigkeit von den molekularen Markern ist das Ansprechen jedoch sehr heterogen, berichtete Stilgenbauer. Für die prognostisch schlechte Gruppe mit 17p-Deletion zeigt sich z.B. im PFS kein Unterschied zwischen FCR und FC (5, 6). Die Zulassung von Ibrutinib ändert für diese Patienten ganz klar die Prognose, so Stilgenbauer.

Im fortgeschrittenen, symptomatischen Stadium ist ein wichtiges Kriterium für die Therapieentscheidung die Fitness der Patienten. Basierend auf den CLL10-Daten, die PD Dr. Barbara Eichhorst, Köln, auf dem ASH vorgestellt hatte, wird man jüngere Patienten (≤ 65 Jahre) mit dem Standard FCR behandeln, ältere Patienten (> 65 Jahre) mit Bendamustin-Rituximab. Falls eine 17p-Deletion vorliegt, besteht eine Indikation für Ibrutinib oder R-Idelalisib oder eventuell Alemtuzumab. Für Patienten, die nicht fit sind und keine 17p-Deletion aufweisen, gibt es eine Reihe von anderen Optionen (Abb. 1). Für unfitte Patienten mit einer 17p-Deletion besteht die gleiche Indikation wie für fitte mit 17p-Deletion.

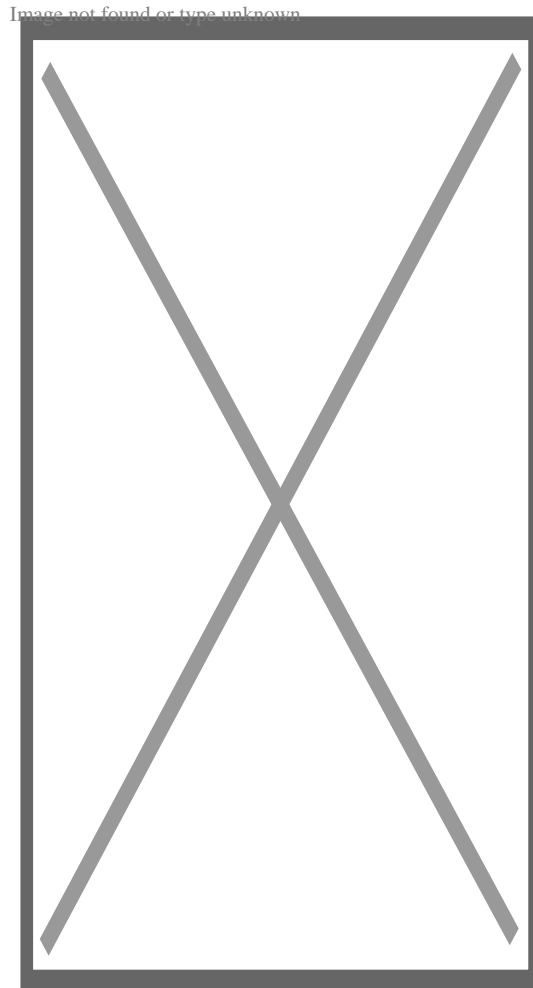


Abb. 1: Management der fortgeschrittenen CLL, modifiziert nach Onkopedia-Leitlinien der DGHO.

Image not found or type unknown

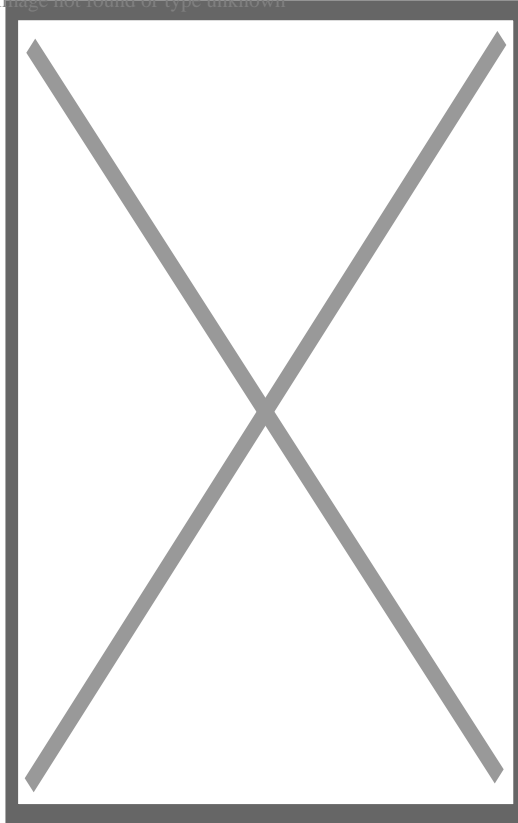


Abb. 2: Management der rezidierten/refraktären CLL, modifiziert nach Onkopedia-Leitlinien der DGHO.

Für alle Patienten in der Secondline sind Ibrutinib und R-Idelalisib eine Möglichkeit, insbesondere für diejenigen mit nicht ausreichendem Ansprechen auf die Erstlinientherapie, Patienten mit Progress, frühem Rezidiv, einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation (Abb. 2). Für Patienten mit einem späten Rezidiv ist das Re-Treatment mit Chemoimmuntherapie eine weitere Option neben Ibrutinib oder R-Idelalisib bzw. evtl. auch Alemtuzumab.

as

Satellitensymposium "Treatment strategies and experience with the new BTK-Inhibitor Ibrutinib" im Rahmen des Combined International Workshop on CLL, 07.03.2015, Bonn, Veranstalter: Janssen-Cilag

Literaturhinweise:

- (1) O'Brien SM et al. J Clin Oncol. 2014; 32(suppl; abstr 7014):5s.
- (2) Byrd JC et al. N Engl J Med. 2013; 369:32-42.
- (3) Byrd et al. N Engl J Med. 2014; 371:213-223.
- (4) Burger et al. Lancet Oncol. 2014; 15(10): 1090-9.
- (5) Hallek M et al. Lancet 2010.
- (6) Stilgenbauer et al. Blood 2014.