

B-Zell-Lymphome

Doppelt gezielt: neue Perspektiven für CLL- und FL-Patienten

Mit der Entwicklung des 1. oralen Phosphatidylinositol-3-Kinase delta (PI3Kδ)-Inhibitors Idelalisib wurde für Patienten mit rezidivierender chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), insbesondere für Hochrisikopatienten und vorbehandelte Patienten, sowie für Patienten mit einem doppelt refraktären folliculären Lymphom (FL) ein Meilenstein erreicht. Die neue Substanz ist in Kombination mit Rituximab (R) indiziert bei erwachsenen CLL-Patienten, die entweder mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben, und als Erstlinientherapie, wenn eine 17p-Deletion oder eine TP53-Mutation vorliegt und eine Chemoinmuntherapie nicht infrage kommt. Als Monotherapie kann die neue Substanz bei erwachsenen Patienten mit einem FL, das refraktär gegenüber 2 vorangegangenen Therapielinien ist, eingesetzt werden. Aktuelle Follow-up-Daten der Zulassungsstudien bestätigen den starken Nutzen von Idelalisib für die 2 Indikationen CLL und FL.

Ein neuer zielgerichteter Ansatz bei B-Zell-Lymphomen, zu denen auch die CLL und das FL gehören, ist die Blockade der delta-Isoform der Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3Kδ) durch Idelalisib (Zydelig®) [1, 2]. Das maligne Wachstum von B-Zell-Lymphomen ist vom B-Zell-Rezeptor(BCR)-Signalweg abhängig, und eine wichtige Schlüsselrolle des bei B-Zell-Lymphomen hyperaktiven BCR-Signalwegs nimmt PI3Kδ ein. Diese Kinase steuert die Aktivierung und Proliferation sowie das Überleben von B-Zellen und die delta-Isoform wird vorwiegend in lymphatischen Zellen hoch exprimiert [1].

Doppelt gezielt bei CLL: Idelalisib plus Rituximab

Die Zulassung von Idelalisib in Kombination mit Rituximab für die Therapie vorbehandelter Patienten basiert auf der doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie 116 [3]. In dieser Studie wurden 220 intensiv vorbehandelte (Median 3 Vortherapien), ältere (Median 71 Jahre) Patienten mit einem CLL-Rezidiv, die keine zytotoxische Standardtherapie mehr erhalten konnten, eingeschlossen. Sie erhielten 6 Monate lang entweder 2 × täglich 150 mg Idelalisib plus Rituximab oder Rituximab plus Placebo, gefolgt von Idelalisib oder Placebo bis zum Progress. Nach der 1. Interimsanalyse wurde die Studie aufgrund der signifikant besseren Wirksamkeit der Kombination mit Idelalisib gestoppt: Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS; primärer Endpunkt) betrug in der Placebogruppe 5,5 Monate, in der Idelalisib-Gruppe war es zu diesem Zeitpunkt noch nicht erreicht (HR 0,15; 95%-KI 0,08–0,28; $p < 0,001$) [3]. In einem Update der 2. Interimsanalyse überzeugte die Kombination im Vergleich zur Rituximab-Monotherapie mit einer starken Gesamtansprechrate (77% vs. 15%) und einem sehr guten Lymphknotenansprechen (92% vs. 6%). Unter Einbezug der Daten aus der Verlängerungsstudie (Patienten unter Placebo erhielten nach Progress Idelalisib, und Patienten die bereits Idelalisib bekamen, erhielten nach Progress eine höhere Dosis) zeigte sich ein signifikant längeres Gesamtüberleben (OS, noch nicht erreicht vs. 20,8 Monate;

$p < 0,0001$). Auch das PFS war nach Aktualisierung der Daten mit einer medianen Zeit von 19,4 Monaten unter Idelalisib plus Rituximab signifikant länger als mit Rituximab alleine (Median Rituximab: 7,3 Monate; $p < 0,0001$). Bei den Hochrisikopatienten mit unmutierter IGHV, 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation oder 11q-Deletion zeigte sich beim PFS und beim OS unter Idelalisib plus Rituximab eine gleich starke Verlängerung im Vergleich zu den Patienten ohne diese prognostisch ungünstigen Prädiktoren. Die häufigsten Nebenwirkungen vom Schweregrad ≥ 3 unter Idelalisib plus Rituximab waren Diarrhö/Colitis (16%) und Pneumonie (13%) sowie Transaminasenerhöhung (10%) [4].

FL: Idelalisib-Monotherapie

Auch von der für die FL zulassungsrelevanten Phase-II-Studie 101–109 liegt mittlerweile eine aktualisierte Analyse vor [5, 6]. Insgesamt 125 Patienten mit einem indolenten Non-Hodgkin-Lymphom (iNHL), das gegenüber Rituximab und Alkylanzien refraktär war (doppelt refraktär), wurden mit 2 × täglich 150 mg Idelalisib bis zum Progress oder zur Unverträglichkeit behandelt. Nach einer medianen Therapiedauer von 6,6 Monaten (Bereich 0,6–35,4 Monate) betrug die Gesamtansprechrate (primärer Endpunkt) 56% bei den Patienten mit doppelt refraktärem FL (14% komplettes Ansprechen, 42% partielles Ansprechen, 32% Stabilisierung). Mehr als die Hälfte der FL-Patienten sprach mit einer mindestens 50%igen Abnahme der Lymphadenopathie an. Das mediane OS für alle iNHL-Patienten betrug 30,8 Monate.

Literatur

- 1 Lannutti BJ et al.: Blood 2011;117:591–594.
- 2 Pauls SD et al.: Front Immunol 2012;3:224.
- 3 Furman RR et al.: N Engl J Med 2014;370:997–1007.
- 4 Sharman JP et al.: ASH 2014;abstr 330.
- 5 Gopal AK et al.: N Engl J Med 2014;370:1008–1018.
- 6 Gopal AK et al.: ASH 2014;abstr 1708.

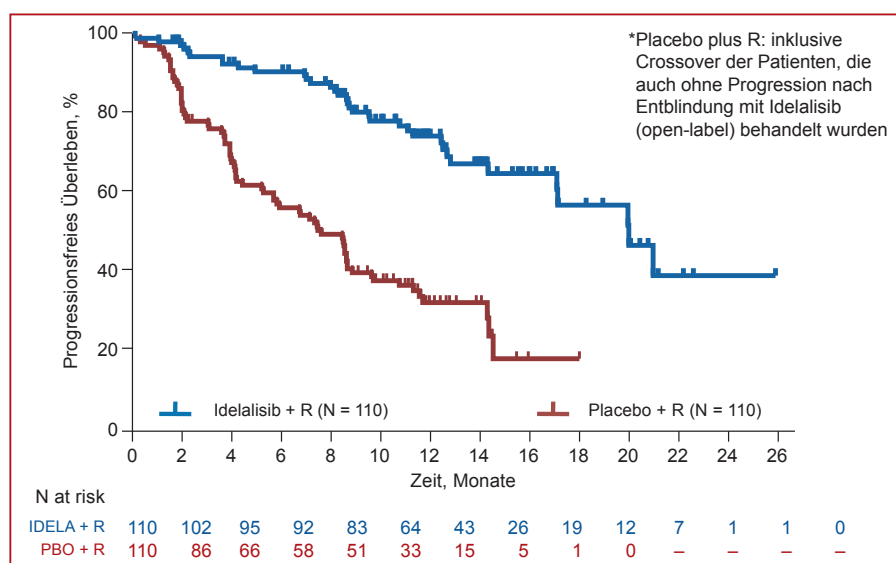


Abb. 1. Signifikant längeres PFS mit Idelalisib plus Rituximab (R) im Vergleich zu Rituximab alleine bei Patienten mit einem CLL-Rezidiv, modifiziert nach [3]. IDELA = Idelalisib, PBO = Placebo, KI = Konfidenzintervall, HR = Hazard Ratio.

Impressum

B-Zell-Lymphome

Doppelt gezielt: neue Perspektiven für CLL- und FL-Patienten

PharmaForum in
ONCOLOGY RESEARCH AND TREATMENT 38 | 3 | 15

© 2015 by S. Karger Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH

Wilhelmstraße 20A
79098 Freiburg, Deutschland

Mit freundlicher Unterstützung durch
GILEAD Sciences GmbH

Verlag, Herausgeber, Redaktion und Verlagsgeschäftsführung übernehmen keine Verantwortung für den Inhalt dieser Rubrik.