

Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)***Vierversprechende Kombinationen könnten Behandlungsalltag verändern***

Bei der ASH-Jahrestagung wies die Studienlandschaft bezüglich der CLL in Richtung chemotherapiefreie Kombinationstherapien. Hemmer der Bruton-Tyrosinkinase, der BCL-2, vor allem auch Anti-CD20-Antikörper sowie die Checkpoint-Inhibition (Immuntherapie) werden in klinischen Studien kombiniert und evaluiert. Dabei erscheinen einige Kombinationen ermutigend.

Remissionen können mit Rituximab beschleunigt und vertieft werden

Der Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Inhibitor Ibrutinib (Imbruvica®) ist als Monotherapie für die Behandlung von therapie-naiven und rezidierten CLL-Patienten zugelassen. Bei zusätzlicher Gabe von Rituximab (MabThera®) könnte Ibrutinib laut In-vitro-Studien einen negativen Effekt auf die Zytotoxizität des CD20-Antikörpers ausüben. Jedoch wurden in Phase-II-Studien mit Ibrutinib plus Rituximab hohe Ansprechraten erreicht. In einer Studie des MD Anderson Cancer Centers untersuchten Jan A. Burger, Houston/USA, und Kollegen daher die Therapie mit Ibrutinib versus Ibrutinib plus Rituximab bei 206 CLL-Patienten (1). Der primäre Studienendpunkt war das PFS¹ nach 2 Jahren.

Von den eingeschlossenen Patienten waren 179 in der rezidierten/refraktären Situation und 27 Patienten therapie-naiv – mit 17p-Deletion oder TP53-Mutation. Die Patienten waren im Median 64 bis 65 Jahre alt und wiesen in nahezu 60% der Fälle ein unmutiertes IgHV² auf. Obwohl keine Verlängerung von PFS oder OS³ durch die zusätzliche Gabe von Rituximab erreicht wurde, kam es unter der Kombination schneller zu einer Normalisierung der absoluten Lymphozytenzahl und zu geringeren MRD⁴-Spiegeln. Burger resümierte, dass die Monotherapie mit Ibrutinib zurzeit der Standard in der Behandlung der CLL bleibe, die zusätzliche Gabe von Anti-CD20-Antikörpern

aber bei Patienten, für die ein schnelleres Ansprechen erwünscht sei, erwogen werden könne.

Vierversprechende Kombination von Ibrutinib plus Venetoclax

Das vorrangige Therapieziel in der Behandlung der CLL ist das Erreichen einer MRD-Negativität, welche mit einer verbesserten Prognose einhergeht. Die CLARITY-Studie wurde konzipiert, um die Sicherheit und die Wirksamkeit von Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax, einem oralen, hoch selektiven BCL-2-Inhibitor (B-Zell-Lymphom 2), bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL zu prüfen. Primärer Endpunkt der Studie war die MRD-Negativität im Knochenmark nach 12 Therapiemonaten. Peter Hillmen, Leeds/Grossbritannien, stellte beim ASH-Kongress 2017 die ersten Ergebnisse der Studie vor (2).

50 Patienten erhielten für 8 Wochen Ibrutinib (420 mg/Tag), gefolgt von der Kombination aus Venetoclax (eskaliert bis 400 mg) und Ibrutinib. Die Nebenwirkungen waren, mit Ausnahme von gastrointestinalen Störungen und Neutropenien, in der Regel niedriggradig und konnten erfolgreich kontrolliert werden. Ein Patient wies laut Laborwerten ein Tumorlysesyndrom auf.

Im Verlauf der Behandlung konnte ein Rückgang der MRD beobachtet werden. Bei 46 Patienten, die wenigstens 8 Wochen Ibrutinib plus Venetoclax erhalten hatten, verringerte sich die MRD im peripheren Blut von $43,5 \times 10^9/L$ an Tag 0 auf $0,019 \times 10^9/L$ nach 4 Monaten. Ein Ansprechen zeigten alle 38 Patienten, die bei Auswertung bereits mindestens 6 Monate Ibrutinib und Venetoclax erhal-

ten hatten (CR: 39%, CRi: 8%, PR: 53%). 32% dieser Patienten zeigten eine MRD-Negativität im Knochenmark. Die Kombination Ibrutinib plus Venetoclax wurde aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse als ein weiterer Studienarm in die modifizierte Phase-III-Studie NCRI FLAIR für die Erstlinienbehandlung der CLL aufgenommen.

Wert der Immuntherapie in der CLL-Behandlung unklar

Da PD-1-Inhibitoren bei verschiedenen hämatologischen Entitäten einen klinischen Benefit zeigen konnten und in Xenograft-Modellen eine verbesserte Antitumoraktivität eines Checkpoint-Inhibitors durch Ibrutinib erreicht wurde, untersuchten Anas Younes, New York/USA, und Kollegen die Kombination von Ibrutinib (420 mg bzw. 560 mg, qd) mit Nivolumab (3 mg/kg, q2w) bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (CLL/SLL), follikulären Lymphomen (FL), diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphomen (DLBCL) und Richter-Transformationen (3).

Zum Zeitpunkt der Auswertung hatten 23 (64%) der 36 in die Studie eingeschlossenen Patienten die Therapie abgebrochen, 9 Patienten (25%) aufgrund von Krankheitsprogress und 11 Patienten (31%) aufgrund von Nebenwirkungen. Bezüglich der Wirksamkeit wurde ein Ansprechen (CR + PR + PRL) bei 75% sowie eine stabile Erkrankung bei 14% der Patienten festgestellt. Eine maximale Verringerung der Zielläsionen um wenigstens 40% wurde bei nahezu allen auswertbaren Patienten gesehen. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten war der Median bezüglich des PFS noch nicht erreicht.

Die Ergebnisse über das Ansprechen seien vergleichbar mit den Daten einer alleinigen Ibrutinib-Therapie, resümierte Younes, es würden nun Biomarkeranalysen folgen, um die molekularbiologische Aktivität und den klinischen Therapieerfolg für spezifische Patientengruppen zu

¹ PFS = progressionsfreies Überleben

² IgHV-Status = Mutationsstatus der Immunglobulin-Schwerketten; Prognosestatus

³ OS = Gesamtüberleben

⁴ MRD = minimale Resterkrankung

prüfen. Die Ergebnisse zur Richter-Transformation waren mit einer Ansprechrate von 65% vielversprechend.

Venetoclax ist Bendamustin in Kombination mit Rituximab überlegen

In der Phase-III-Studie MURANO verglichen John F. Seymour, Melbourne/Australien, und Kollegen Venetoclax in Kombination mit Rituximab (VenR) gegen die Standardbehandlung Bendamustin plus Rituximab (BR) (4). 389 Patienten mit refraktärer oder rezidivierter CLL erhielten randomisiert Venetoclax für 5 Wochen, gefolgt von Venetoclax plus Rituximab oder Bendamustin plus Rituximab. Volle 6 Therapiezyklen erhielten 93% der Patienten im Venetoclax-Arm und 68% im Bendamustin-Arm. Die Patienten im Venetoclax-Arm erhielten den BCL-2-Inhibitor zudem median über weitere 22,1 Monate.

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 23,8 Monaten erlitten 16,5% der Patienten unter VenR und 58,5% der Patienten unter BR ein PFS-Ereignis. Das mediane PFS war im VenR-Arm noch nicht erreicht, während es im BR-Arm 17 Monate betrug. Nach einem Jahr lebten 92,7% versus 72,5% der Patienten progressionsfrei, nach 2 Jahren waren es 84,9% versus 36,3% (HR = 0,17). Der Therapievorteil übertrug sich auf das Gesamtüberleben, welches klinisch relevant unter VenR gegenüber BR verlängert war (HR = 0,48; p = 0,0186). Ein Ansprechen wurde bei 93,3% versus 67,7% der Patienten beobachtet, komplette Remissionen bei 26,8% versus 8,2% der Patienten. Die Rate klinisch relevanter Nebenwirkungen war mit 46% unter VenR und 43% unter BR vergleichbar.

Venetoclax plus Obinutuzumab mit hohen Ansprechraten

Die Phase-Ib-Studie GP28331 untersucht die chemotherapiefreie Kombination aus Venetoclax und CD20-Antikörper Obinutuzumab (Gazyvaro®) sowohl im Rezidiv als auch in der Erstlinientherapie. Beim ASH-Kongress 2017 stellte Ian W. Flinn, Nashville/USA, aktualisierte Daten zu Si-

Neuer BTK-Inhibitor mit lang anhaltender Remission

Die Kombination mit einem CD20-Antikörper könne möglicherweise die Geschwindigkeit und die Tiefe des Ansprechens verbessern, so die Hypothese für die Durchführung der Phase-Ib/II-Studie ACE-CL-003, in der die Kombination Acalabrutinib plus Obinutuzumab bezüglich des Ansprechens und der Sicherheit als primäre Endpunkte geprüft wurde.

Acalabrutinib ist ein hoch selektiver, kovalenter Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) mit minimaler Off-Target-Aktivität. Durch das pharmakokinetische Profil sei es möglich, Acalabrutinib 2-mal täglich anzuwenden und eine nahezu komplette Besetzung von BTK über 24 Stunden zu erreichen, erklärte Jennifer A. Woyach, Columbus/USA. 19 therapienaive und 26 CLL-Patienten im rezidivierten Setting – mit wenigstens einer vorangegangenen Therapie – wurden in die Studie der Ohio State University eingeschlossen.

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren waren noch 87% der Patienten unter Therapie. Ein Ansprechen zeigten 95% (bzw. 92%) der Patienten, davon 16% (bzw. 8%) ein komplettes Ansprechen. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug in beiden Patientenkohorten 2,8 Monate, die mediane Zeit bis zum kompletten Ansprechen 10,2 Monate bei therapienaiven Patienten und 12,9 Monate bei Patienten in der Rezidivsituation. Nach 18 Monaten waren noch 94,4% (bzw. 95,2%) der Patienten mit Ansprechen in Remission. Die 21-Monats-PFS-Rate betrug 94,4% (bzw. 96,0%).

Quelle: Woyach J et al.: Acalabrutinib with obinutuzumab in relapsed/refractory and treatment-naive patients with CLL: The phase 1b/2 ACE-CL-003 study. ASH-Abstr. #432.

cherheit und Effektivität sowie Ergebnisse bezüglich der MRD-Negativität der Erstlinienkohorte vor (5).

Die GP28331-Studie schloss pro Setting jeweils 6 Patienten in 2 Schedules zur Venetoclax-Dosisfindung ein sowie 20 Patienten in die Sicherheitsexpansionsphase der Studie. Letztere wurde mit dem für das weitere Vorgehen empfohlene Schedule (Beginn mit Mono-Obinutuzumab, gefolgt von Obinutuzumab plus 400 mg Venetoclax für ein Jahr) durchgeführt. Primäres Studienziel waren die Erfassung der maximal tolerierbaren Dosierung von Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab und die Sicherheit der Kombination.

Alle Patienten sprachen auf die kombinierte Therapie an, und in allen zytophysikalischen Subgruppen lagen die Raten an Komplettremissionen bei 60 bis 100%. Ebenfalls bei allen Patienten wurde zu irgendeinem Zeitpunkt im Verlauf der Studie eine MRD-Negativität im peripheren Blut sowie bei 75% im Knochenmark beobachtet. Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18,5 Monaten war das mediane PFS noch nicht erreicht. Nach 12 Monaten waren 100%, nach 15 Monaten 93,8% und nach 18 Monaten 90,5% der Studienteilnehmer ohne Progress. ■

Ine Schmale

Quelle:

59th Annual Meeting & Exposition der American Society of Hematology (ASH), 9. bis 12. Dezember 2017.

Referenzen:

1. Burger J et al.: Randomized trial of ibrutinib versus ibrutinib plus rituximab in patients with CLL. ASH-Abstr. #427.
2. Hillmen P et al.: Initial results of ibrutinib plus venetoclax in relapsed, refractory CLL: High rates of overall response, complete remission and MRD eradication after 6 month of combination therapy. ASH-Abstr. #428.
3. Younes A et al.: Safety and efficacy of the combination of ibrutinib and nivolumab in patients with relapsed non-Hodgkin lymphoma or CLL. ASH-Abstr. #833.
4. Seymour JF et al.: Venetoclax plus rituximab is superior to bendamustine plus rituximab in patients with relapsed/refractory CLL – Results from pre-planned interim analysis of the randomized phase 3 Murano study. ASH-Abstr. #LBA-2.
5. Flinn I et al.: Safety, efficacy and MRD negativity of a combination of venetoclax and obinutuzumab in patients with previously untreated CLL – Results from a phase 1b study. ASH-Abstr. #430.