

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Aktuelle Strategien zur Erhöhung der Ansprechrate und der MRD-Negativität

Regelmässige Besucher der EHA-Kongresse trafen beim diesjährigen EHA-Jahreskongress mit der CLL11-Studie (u.a. mit Obinutuzumab) auf eine «alte Bekannte». Die präsentierte Endauswertung war hochinteressant. Daneben wurden verschiedene Therapieansätze vorgestellt, um die Rate eines kompletten Ansprechens und die Rate an MRD-Negativität im Knochenmark zu verbessern.

Dr. med. Valentin Goede, Köln, Deutschland, durfte in der Best-Abstract-Session die Endresultate der CLL11-Studie vorstellen:

Dreiarmlige CLL11-Studie

In diese randomisierte Phase-III-Studie waren 781 bisher unbehandelte Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) und Komorbiditäten (cumulative illness rating scale [CIRS] Score > 6 und/oder CrCl < 70 ml/min) eingeschlossen worden (1). Das mediane Alter lag hier bei 73 Jahren. Die Patienten erhielten

- entweder Chlorambucil (Clb)
- Obinutuzumab (Gazyvaro®) plus Chlorambucil (G-Clb) oder
- Rituximab (MabThera®) plus Chlorambucil (R-Clb).

Dr. Goede konzentrierte sich in seinen Ausführungen auf die Vergleiche der Arme G-Clb versus Clb und G-Clb versus R-Clb. Er erinnerte daran, dass die ersten Resultate dieser Studie vor 5 Jahren ebenfalls in Stockholm, sogar im gleichen Raum, präsentiert worden seien. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten zeigte sich damals ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) für G-Clb im Vergleich zu Clb sowie für G-Clb im Vergleich zu R-Clb. Beim medianen Gesamtüberleben (OS) konnte in dieser Analyse jedoch nur für G-Clb, verglichen mit Clb, ein signifikant besseres Resultat gefunden werden. Nebenwirkungen aller Grade traten in den Obinutuzumab-haltigen Armen häufiger auf. «Dies ist insbesondere auf die höhere Rate an Infusionsreaktionen zurückzuführen, die mit Obinutuzumab beobachtet wurde», betonte der Referent.

Klarer Überlebensvorteil von G-Clb gegenüber R-Clb

2 Jahre später, 2015, war ein Update der Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 40 Monaten verfügbar (2). «Diese Analyse bestätigte die PFS-Überlegenheit von G-Clb im Vergleich zu den beiden anderen Behandlungen», so Goede. Bezüglich OS konnte jedoch wiederum lediglich für G-Clb im Vergleich zu Clb, nicht aber im Vergleich zu R-Clb, ein signifikanter Vorteil nachgewiesen werden.

Die zum EHA-Kongress 2018 präsentierten Endresultate beruhen auf einer nach Studienabschluss im Oktober 2017 durchgeführten Analyse (3). Die mediane Nachbeobachtungszeit lag damit bei rund 60 Monaten. Der Redner ging zuerst auf das Thema der Nebenwirkungen ein. «Das Gesamtbild hat sich nicht verändert», meinte er in diesem Zusammenhang. «Nebenwirkungen jeden Grades, der Grade 3 bis 5 und schwere Nebenwirkungen waren in den Obinutuzumab-enthaltenden Armen häufiger zu beobachten als in den anderen.» Die Rate an tödlichen Nebenwirkungen (Grad 5) sei aber mit Obinutuzumab nicht höher ausgefallen, weder während der Behandlung noch im Laufe des Follow-ups. Sekundäre Tumoren traten unter den beiden Antikörpern häufiger auf als unter einer Chlorambucil-Monotherapie (v.a. Hauttumoren), zwischen den beiden Antikörpern fand sich jedoch kein signifikanter Unterschied.

In Bezug auf das PFS bestätigte die finale Analyse die klare Überlegenheit von G-Clb gegenüber Clb (5-Jahres-PFS: 25 vs. 2%; medianes PFS: 31,1 Monate vs. 11,1 Monate; HR: 0,21; p < 0,0001).

Gleiches traf auf das OS zu (HR: 0,68; p = 0,0196). G-Clb erreichte auch im Vergleich zu R-Clb weiterhin ein signifikant besseres PFS (HR: 0,49; p < 0,0001). «Dies führte zu einer signifikanten Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Behandlung. Im Rituximab-Arm betrug diese etwas mehr als 2½ Jahre, im Obinutuzumab-Arm dagegen fast 5 Jahre. Unter klinischen Gesichtspunkten würde ich eine behandlungsfreie Zeit dieses Ausmasses als hoch relevant und vorteilhaft für diese älteren Patienten ansehen», kommentierte Dr. Goede.

Die finale Analyse vermochte schliesslich auch einen signifikanten Unterschied im OS zwischen G-Clb und R-Clb zu zeigen (5-Jahres-OS: 66 vs. 57%; medianes OS: nicht erreicht vs. 73,1 Monate; HR: 0,76; p = 0,0245). «Diese Differenz ist klinisch ebenfalls von Bedeutung und im Kontext der langen Nachbeobachtungszeit bemerkenswert, hat doch etwa die Hälfte der Patienten in der Zwischenzeit mindestens eine Salvagetherapie erhalten», gab der Redner zu bedenken. Er schloss mit zwei weiteren Anmerkungen: «Innerhalb der aktuellen CLL-Therapielandschaft stellt G-Clb für weniger fitte Patienten eine vorteilhafte Erstlinienoption dar. Die Kombination ist aber auch als valider Vergleichsarm für die Erforschung weiterer Behandlungsoptionen in dieser Patientenpopulation anzusehen.»

Studie ICLL-07 FILO: Chemotherapiefreie Induktion im Test

Bei symptomatischen CLL-Patienten ohne TP53-Mutation und in sonst gutem Allgemeinzustand («fit») gilt die Kombination FCR (Fludarabin-Cyclophosphamid-Rituximab) als Standarderstlinientherapie (4). «Neuere Substanzen wie der BTK-Hemmer Ibrutinib (Imbruvica®) zeigen eine gute Wirksamkeit bei CLL, mit einem langen PFS und OS», erklärte Prof. Dr. med. Pierre Feugier, Nancy, Frankreich. Jedoch würden nur wenige Patienten ein komplettes Ansprechen (CR) er-

reichen und die Therapie daher bis zum Progress oder einer inakzeptablen Toxizität weiterführen. «Wir wissen jedoch, dass das Erreichen einer CR und einer im Knochenmark nicht mehr nachweisbaren Residualerkrankung mit einem längeren Überleben verbunden ist», so Feugier weiter.

Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der Verfügbarkeit von Obinutuzumab als neuem Anti-CD20-Antikörper wurde die Studie ICLL-07 FILO gestartet. In dieser multizentrischen Phase-II-Studie (5) wird bei fitten, therapienaiven CLL-Patienten ohne TP53-Mutation, 17p-Deletion und ohne Komorbiditäten die Wirksamkeit einer Induktionstherapie, bestehend aus Obinutuzumab und Ibrutinib, untersucht, der eine Immunchemotherapie folgt im Falle eines lediglich partiellen Ansprechens (PR) oder bei im Knochenmark nachweisbarer minimaler Residualerkrankung (MRD).

Das primäre Ziel der Studie ist, bei 30% der Patienten ein komplettes Ansprechen (CR) zu erreichen, mit einer am ersten Tag des 16. Studienmonats im Knochenmark nicht mehr nachweisbaren MRD (< 0,01%).

In der *Induktionsphase* erhalten *alle* Patienten

- 8 Zyklen Obinutuzumab (1000 mg an den Tagen 1, 8 und 15 des ersten Zyklus und am Tag 1 des 2. bis 8. Zyklus) zusammen mit 420 mg Ibrutinib pro Tag für 9 Monate.

Nach 9 Monaten wird eine erste Evaluation des Ansprechens durchgeführt (klinisch, CT, Knochenmarkbiopsie, MRD in Blut und Knochenmark).

- Patienten mit einem kompletten Ansprechen und einem MRD-negativen Knochenmark erhalten für 6 weitere Monate eine Ibrutinib-Monotherapie.
- Patienten ohne CR oder mit einer MRD > 0,01% im Knochenmark erhalten bis Monat 16 zusätzlich zu Ibrutinib 4 Zyklen FC plus Obinutuzumab.

Hohe Rate kompletten Ansprechens

Bisher wurden 135 Patienten mit einem medianen Alter von 62 Jahren eingeschlossen. Für die Analyse nach 9 Monaten waren die Daten von 130 Patienten auswertbar. «Zu diesem Zeitpunkt lag die Gesamtansprechrate bei 100% – mit ei-

ner CR-Rate von 42,3%. 12,3% der Patienten wiesen ein MRD-negatives Knochenmark auf», erläuterte Prof. Feugier. Insgesamt hatten 92,6% der Patienten die 8 geplanten Obinutuzumab-Zyklen erhalten. Bei 21 Patienten (15,6%) kam es zu einer Reduktion der Ibrutinib-Dosis oder einem Unterbruch, bei 3 Patienten wurde die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen definitiv abgebrochen (2 mit kardialen Problemen, 1 Patient aufgrund einer Neutropenie). Bei 57% der Patienten kam es zu mindestens einer Toxizität vom Grad 3 bis 4 (v.a. hämatologische Toxizitäten sowie Infusionsreaktionen im ersten Zyklus).

Prof. Feugier meinte abschliessend: «Diese vorläufigen Resultate zeigen, dass mit einer chemofreien Induktionstherapie bei fitten, bisher unbehandelten CLL-Patienten eine hohe CR-Rate erreicht werden kann. Jedoch kam es nur bei 12,3% der Patienten auch zu einer MRD-Negativität im Knochenmark.» Die meisten Patienten erhielten anschliessend eine Immunchemotherapie, jedoch mit 4 Zyklen FC plus Obinutuzumab anstelle von 6 Zyklen. Feugier geht davon aus, dass bis Ende dieses Jahres weitere Auswertungen der Daten vorliegen werden.

Vielversprechender Ansatz: Duvelisib mit FCR in Phase Ib/II

Duvelisib, ein oraler dualer Hemmer der PI3K- δ und PI3K- γ , hat sich in einer Phase-I-Studie bei fortgeschrittenen hämatologischen Tumorerkrankungen, wobei auch 55 Patienten mit einer rezidierten/refraktären CLL teilnahmen, als aktiv erwiesen (6). Dr. med. Matthew Davids, Boston, USA, stellte in Stockholm die Resultate einer Phase-Ib/II-Studie vor, in der Duvelisib in Kombination mit FCR (DFCR) bei jüngeren, fitten CLL-Patienten als Erstlinientherapie untersucht wurde (7). 32 Patienten im Alter von 55 Jahren wurden eingeschlossen. 25% der Patienten wiesen eine del(11q) und 9% eine del(17p) auf. Alle Patienten erhielten zu Studienbeginn eine

- einwöchige Duvelisib-Monotherapie,
- danach wurde mit bis zu 6 Zyklen DFCR weiterbehandelt,
- dann folgte eine 1- bis zu 2-jährige Erhaltungstherapie mit Duvelisib.

Der primäre Endpunkt war der Anteil von Patienten mit einer CR und einem MRD-negativen Knochenmark 2 Monate nach Abschluss der DFCR-Behandlung. Schliesslich waren die Daten von 31 der 32 Patienten auswertbar. 26% erreichten den primären Endpunkt. Alle Patienten mit einer CR waren auch MRD-negativ. Eine MRD-Negativität allein lag bei 67% der Patienten vor. Das 2-Jahres-PFS und das OS lagen bei 97%.

Als Nebenwirkungen wurden Infektionen, immunvermittelte Reaktionen und 3 Fälle eines Zweitkarzinoms beobachtet. Dr. Davids meinte schliesslich: «Wir denken, dass DFCR eine effektive Therapie für jüngere, fitte CLL-Patienten darstellen könnte, die sich eine zeitlich begrenzte Behandlung mit einem Potenzial für Langzeitremissionen wünschen.» Es lohne sich sicher, diesen Ansatz in weiteren Studien zu untersuchen.

Umbralisib, ein neuer PI3K γ -Inhibitor in Phase II

Dr. med. Anthony Mato, New York, USA, präsentierte schliesslich Daten einer Phase-II-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Umbralisib, einem neuen oralen PI3K- γ -Inhibitor mit einer höheren Selektivität gegenüber PI3K- γ und einer verbesserten Verträglichkeit.

50 Patienten mit einer Unverträglichkeit gegenüber einer Vortherapie mit einem BTK- oder PI3K- γ -Inhibitor wurden eingeschlossen (8). Umbralisib erwies sich als gut verträglich und zeigte eine hohe klinische Aktivität in einer Hochrisikopopulation (77% benötigten eine Therapie in weniger als 6 Monaten nach Ende der Vortherapie, 68% wiesen genetische/molekulare Hochrisikomarker auf). Das mediane PFS und das mediane OS waren nach einem medianen Follow-up von 9,5 Monaten noch nicht erreicht. ■

Therese Schwender

Referenzen:

1. Goede V et al.: Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014; 370: 1101–1110.
2. Goede V et al.: Updated Survival Analysis from the CLL11 Study: Obinutuzumab Versus Rituximab in Chemoimmunotherapy-Treated Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood* 2015, 126(23): Abstract 1733.
3. Goede V et al.: Overall Survival Benefit of Obinutuzumab Over Rituximab When Combined With Chlorambucil in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia and Comorbidities: Final Survival Analysis of the CLL11 Study. *EHA 2018, Abstract S151*.

4. Hallek M et al.: Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2010; 376: 1164–1174.
5. Michallet AS et al.: High rate of complete response but minimal residual disease still detectable after first-line treatment combining obinutuzumab and ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia (CLL): ICLL07 FILO trial. EHA 2018, Abstract S804.
6. Flinn IW et al.: Duvelisib, a novel oral dual inhibitor of PI3K- δ , γ , is clinically active in advanced hematologic malignancies. *Blood*. 2018; 131: 877–887.
7. Davids M et al.: A phase Ib/II study of duvelisib in combination with FCR (DFCR) for frontline therapy of younger CLL patients. EHA 2018; Abstract S807.
8. Mato AR et al.: A phase 2 study to assess the safety and efficacy of umbralisib (TGR-1202) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who are intolerant to prior BTK or PI3K delta inhibitor therapy. EHA 2018, Abstract S808.