

## Immunonkologie

### Checkpoint-Inhibitoren beim Hodgkin-Lymphom

**Mit dem Einzug der Immunonkologie hat sich die Therapielandschaft entitätenübergreifend bei soliden und hämatologischen Erkrankungen verändert. Bei der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) wurden diverse Studien zur Checkpoint-Blockade bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom diskutiert.**

#### Effektive Kombination von Pembrolizumab mit Vorinostat

Die Kombination von Pembrolizumab mit dem HDAC-Inhibitor Vorinostat zeigte bei Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) vielversprechende Remissionen (1). Es wurden 32 Patienten in die Phase-II-Studie eingeschlossen, 75% im Stadium III-IV und 13% mit B-Symptomen. 69% der Patienten hatten eine primäre refraktäre Erkrankung und 53% waren refraktär gegenüber der letzten Behandlung. Im Median hatten die Patienten 4 und in der Spanne 1–12 vorangegangene Therapien erhalten. 94% der Patienten waren zuvor mit Brentuximab vedotin und 78% mit einem PD-1-Inhibitor behandelt worden. 66 bzw. 56% der Patienten waren refraktär gegen diese Therapien.

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19,8 Monaten zeigten 75% der Patienten ein Ansprechen und 34% eine Komplettremission. Alle PD-1-Inhibitor-naiven Patienten sprachen auf die Studienmedikation an, 86% der Anti-PD-1-behandelten und noch sensitiven Patienten sowie 61% der Anti-PD-1-behandelten refraktären Patienten. Im Median dauerten die Remissionen 14 Monate an, bei PD-1-refraktären Patienten 11,1 Monate. Nach einem Jahr waren 67% der ansprechenden Patienten weiterhin in Remission. Das progressionsfreie Überleben (PFS) betrug median 11 Monate, die 1-Jahres-PFS-Rate 47%. Nach einem Jahr lag die Gesamtüberlebensrate (OS) bei 93%.

#### Potenzielle Option mit Nivolumab plus Ruxolitinib

Vorläufige Ergebnisse einer Phase-I-Studie zeigen auch für den PD-1-Inhibitor Nivolumab vielversprechende Wirksamkeit und Verträglichkeit in Kombination mit dem JAK1/2-Inhibitor

Ruxolitinib (2). In die Studie eingeschlossen wurden 19 Patienten, die bereits in > 2 Therapielinien behandelt wurden, darunter eine PD-1-gerichtete Therapie. Das mediane Alter der Patienten betrug 38 Jahre. Im Median hatten die Patienten 4 Therapielinien, 69% der Patienten hatten ein oder zwei Stammzelltransplantationen erhalten. Bei dem in vorangegangenen Therapielinien eingesetzten Checkpoint-Inhibitor handelte es sich in 33% der Fälle um Pembrolizumab und in 67% der Fälle um Nivolumab. Die Patienten erhielten ab Tag 1 Ruxolitinib in 3 Dosierungen (10 mg bid, 15 mg bid, 20 mg bid; q4w) und ab Tag 8 Nivolumab in einer Dosierung von 480 mg (i.v., d1, q4w). Die geplante Dauer der Therapie lag bei 2 Jahren.

Im Ergebnis erhielten die Studienteilnehmer median 8 Zyklen der Studienmedikation. Es wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten festgestellt. Die meisten Nebenwirkungen waren von Grad 1–2. Ein Ansprechen wurde bei 48% der Patienten beobachtet (CR: 24%) und eine Krankheitskontrolle bei 77% der Patienten. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 12,5 Monate (Spanne: 3,7–20,4 Monate). Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,8 Monaten lag das 2-Jahres-PFS bei 46% und das 2-Jahres-OS bei 97%.

#### Kontroverse Ergebnisse bei älteren Patienten

Da für ältere Patienten, die keine Standard-Chemotherapie erhalten können, nur wenige Therapieoptionen verbleiben, untersuchte die prospektive Phase-II-Studie NIVINIHO die Kombination von Nivolumab plus Vinblastin in der ersten Therapielinie (3). Die älteren ( $\geq 61$  Jahre), komorbiden cHL-Patienten erhielten 6 Zyklen Induktion mit Nivolu-

mab mono (240 mg, q2w). Patienten mit komplettem metabolischem Ansprechen (CMR) erhielten als Konsolidierung für weitere 18 Zyklen Nivolumab. Patienten mit partiellem metabolischem Ansprechen (PMR) oder ohne metabolisches Ansprechen (NMR, stabile Erkrankung) erhielten für 18 Monate die kombinierte Therapie aus Nivolumab plus Vinblastin. Danach wurden die Patienten für maximal 4 Jahre nachbeobachtet. Der primäre Studienendpunkt war die CMR-Rate am Ende der Therapie.

Es wurden 64 Patienten eingeschlossen, von denen 56 Patienten bezüglich der Wirksamkeit auswertbar waren. Im Median waren die Patienten 75 Jahre alt. Drei Viertel der Patienten waren im Ann-Arbor-Stadium III-IV und bei nahezu der Hälfte der Patienten wurden B-Symptome berichtet.

Von den 56 Patienten der Wirksamkeitspopulation begannen 9 Patienten eine Konsolidierung mit Nivolumab mono und 23 Patienten mit Nivolumab plus Vinblastin. 24 Patienten brachen die Induktionstherapie, hauptsächlich aufgrund von Krankheitsprogress ( $n=16$ ) oder Toxizität ( $n=7$ ), ab. Die Nivolumab-Monotherapie komplettierten letztendlich 5 und die Kombinationstherapie 14 Patienten, insgesamt also nur ein Drittel der Patienten der Wirksamkeitspopulation. Die CMR-Rate am Ende der Therapie betrug 28,6% und die Rate des partiellen metabolischen Ansprechens 17,9%. Damit wurde der primäre Studienendpunkt nicht erreicht. Die Autoren wiesen darauf hin, dass aber am Ende der Induktionstherapie immerhin 51,8% der Patienten ein Ansprechen zeigten, 16,1% eine CMR. Das mediane PFS betrug 9,8 Monate, das mediane OS war noch nicht erreicht. Die 2-Jahres-OS-Rate lag bei 78,6%. ■

Ine Schmale

## Referenzen:

1. Herrera AF et al.: Pembrolizumab plus vorinostat induces responses in patients with Hodgkin lymphoma who are refractory to prior PD-1 blockade. ASH 2021, Abstr. #234.
2. Bachanova V et al.: Ruxolitinib plus nivolumab in patients with *t/t* Hodgkin lymphoma after failure of checkpoint inhibitors: Preliminary report on safety and efficacy. ASH 2021, Abstr. #230.
3. Lazarovici J et al.: Nivolumab first-line therapy for elderly, frail Hodgkin lymphoma patients: Niviniho, a Lysa phase II study. ASH 2021, Abstr. #232.