

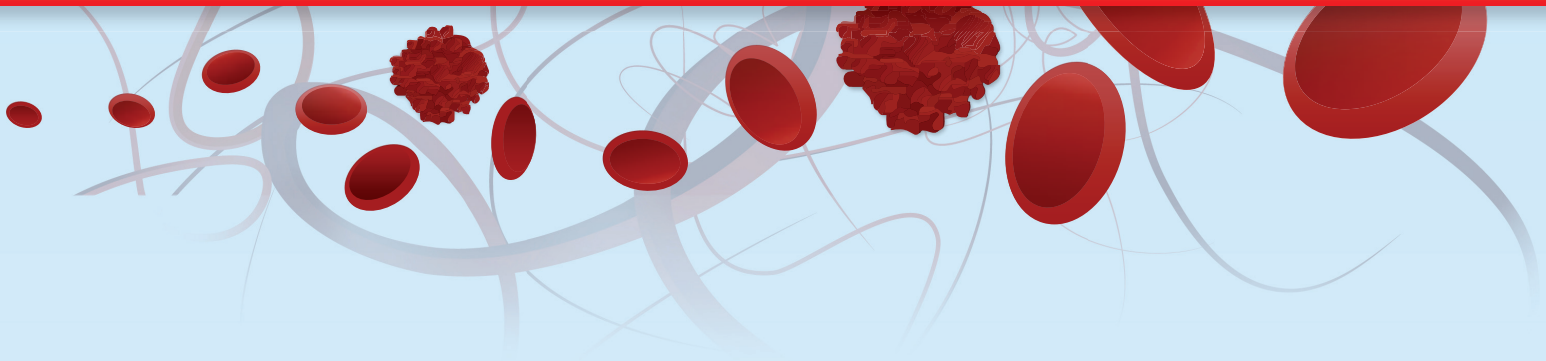


CONGRESS CORE FACTS

hemato**oncology**.com

Kongressnews in die Praxis übersetzt

Juli | 2021



# EHA 2021

9. bis 17. Juni, virtuelle Edition

**Die Erfolgsstory geht weiter – Fortschritte bei der chemotherapiefreien  
Behandlung der AML**

*Dr. med. Catharina Müller-Thomas, München Klinik Schwabing, München*

**Kombinationstherapien, Antikörper, BTK-Inhibitoren – die Hauptdarsteller  
bei der Behandlung der CLL**

*Dr. med. Jens Kistro, Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und  
internistische Onkologie, Lübecker Onkologische Schwerpunktpraxis*

[www.hematooncology.com](http://www.hematooncology.com)



Liebe Kolleginnen und Kollegen,

der 26. Jahreskongress der European Hematology Association (EHA) musste – wie viele andere internationale Veranstaltungen – auch in diesem Jahr wieder virtuell abgehalten werden. Das Ziel dieses Kongresses, eine Plattform für das Networking und den aktiven Wissensaustausch unter den Experten zu sein, wurde jedoch auch in diesem Format erfolgreich umgesetzt. Neben evidenzbasiertem Wissen von klinischer Relevanz und aktualisierten Daten aus laufenden Studien wurden auch neueste Forschungstrends vorgestellt.

Bei der **akuten myeloischen Leukämie (AML)** spielt weiterhin der Einsatz von Venetoclax in verschiedenen Kombinationen eine große Rolle. Daneben liefern Studien mit neuen Substanzen interessante Daten, die zukünftig neue Therapieoptionen bieten könnten.

Studien wie ALPINE, ELEVATE, GLOW und CLL14 liefern erfolgversprechende Daten für zukünftige Therapiekonzepte für die Indikation der **chronisch lymphatischen Leukämie (CLL)**.

Werfen Sie einen Blick in die Zukunft und informieren Sie sich über neue Trends in der Therapie der AML und der CLL. Viel Freude beim Lesen!

Mit kollegialen Grüßen



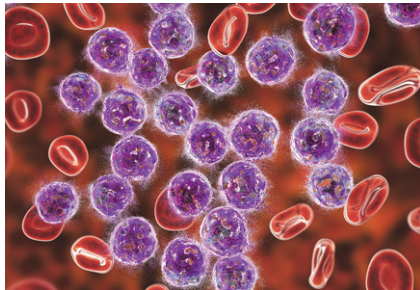
Dr. med. Catharina  
Müller-Thomas,  
München Klinik  
Schwabing,  
München



Dr. med. Jens Kisro,  
Facharzt für Innere  
Medizin,  
Hämatologie und  
internistische  
Onkologie,  
Lübecker  
Onkologische  
Schwerpunktpraxis

## Die Erfolgsstory geht weiter – Fortschritte bei der chemotherapiefreien Behandlung der AML

*Dr. med. Catharina Müller-Thomas, München Klinik Schwabing, München*



**Auf der diesjährigen virtuellen Jahrestagung der European Hematology Association (EHA) bildeten die zielgerichteten Therapien der akuten myeloischen Leukämie (AML) einen Schwerpunkt. Spannend waren vor allem die Präsentationen zur chemotherapiefreien Behandlung der AML.**

### ❖ Alles dreht sich um Venetoclax

#### Das solide Ehepaar – Venetoclax und hypomethylierende Substanzen

Bereits im November 2018 hatte die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) im beschleunigten Verfahren den Kombinationen aus dem BCL-2(B-Cell-Lymphoma 2)-Inhibitor Venetoclax mit hypomethylierenden Substanzen (HMA) oder mit niedrig dosiertem Cytarabin (Low-Dose-Cytarabin, LDAC) die Zulassung als Erstlinientherapie für die akute myeloische Leukämie (AML) des älteren Erwachsenen (> 75 Jahre) oder des für intensive Chemotherapie ungeeigneten Erwachsenen erteilt.

Im vergangenen Jahr wurden dann auf dem virtuellen EHA-2020-Kongress von Courtney DiNardo die beeindruckenden Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie **VIALE-A** (NCT02993523) vorgestellt [1] (siehe auch MDS/AML-Bericht vom EHA-Kongress 2020 auf hematooncology.com). Insgesamt wurden 431 Patienten mit neu diagnostizierter AML im Verhältnis 2 : 1 randomisiert und mit Azacitidin+Venetoclax (n = 286) oder Azacitidin (n = 145) behandelt. Das mediane Gesamtüberleben (mOS) lag bei 14,7 Monaten in der Azacitidin+Venetoclax-Gruppe und bei 9,6 Monaten in der Azacitidin-Gruppe. Eine Komplettremission (CR) erreichten 36,7% der mit Azacitidin+Venetoclax behandelten Patienten und 17,9% der mit Azacitidin behandelten Patienten.

Im Mai 2021 hat nun auch die European Medicines Agency (EMA) die Kombination aus Venetoclax und HMAs zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML, die für eine intensive Chemotherapie nicht infrage kommen, zugelassen (aktualisierte Fachinformation von 06/21 abrufbar über den Fachinfo-Service® <https://www.fachinfo.de/>).

#### Stellenwert der Measurable Residual Disease unter Venetoclax/Azacitidin

Das Monitoring der messbaren Resterkrankung (Measurable Residual Disease; MRD) ist aufgrund der prädiktiven Bedeutung für den Therapieverlauf – insbesondere bei Patienten in CR – Bestandteil der AML-Therapie mit konventioneller Chemotherapie. Es dient der Früherkennung eines Therapieversagens während der Therapie beziehungsweise der Abschätzung des Rezidivrisikos nach dem Abschluss der AML-Therapie.

Bei der nichtintensiven AML-Therapie mit Venetoclax+Azacitidin ist der Stellenwert des MRD-Monitorings bisher wenig untersucht. Keith W. Pratz vom Abramson Cancer Center (Philadelphia, USA) stellte diesbezüglich auf dem EHA-Kongress nun eine Subgruppenanalyse der **VIALE-A-Studie** vor [2]. Als MRD-Marker fungierte der leukämieassoziierte Immunphänotyp; die MRD-Diagnostik erfolgte mit Durchflusszytometrie. Als Cut-off wurde eine MRD  $< 10^{-3}$  definiert, das ist  $< 1$  residueller Blast/1.000 Leukozyten. Aus der Venetoclax+Azacitidin-Gruppe wurden 211 Patienten mit auswertbarer MRD eingeschlossen. Der Fokus lag auf den Patienten, die eine Composite-CR (CRc = CR + CRi [CRi = inkomplette Blutbilderholung]) erreichten. Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 22 Monaten waren bei den Patienten mit CRc + MRD  $< 10^{-3}$  die mediane Ansprechdauer (mDoR), das mOS und das mediane ereignisfreie Überleben (mEFS) nicht erreicht (NE). Dagegen lag bei den Patienten mit CRc + MRD  $\geq 10^{-3}$  die mDoR bei 9,7 Monaten, das mOS bei 18,7 Monaten und das mEFS bei 10,6 Monaten.

### Fazit

- Das MRD-Monitoring hat bei der nichtintensiven AML-Therapie mit Venetoclax+Azacitidin eine prädiktive Bedeutung.

---

“Das MRD-Monitoring hält Einzug in die nichtintensive AML-Behandlung und wird den Therapieverlauf beeinflussen.“ *Dr. med. Catharina Müller-Thomas*

---

### ❖ Ménage-à-trois

#### Quizartinib, Venetoclax und Decitabin bei *FLT3*-ITD-mutierter AML

Die Prognose von Patienten mit *FLT3*-ITD-mutierter AML (*FLT3*-ITD = FMS-like Tyrosinkinase 3 mit internen Tandemduplikationen), die nicht mit intensiver Chemotherapie (IC) behandelt werden können, ist schlecht [3].

Präklinische Daten zeigten allerdings bereits synergistische Effekte zwischen Venetoclax und Quizartinib, einem potenten Zweitgeneration-*FLT3*-Inhibitor [4]. Musa Yilmaz vom MD Anderson Cancer Center (Houston, USA) präsentierte nun auf dem EHA-Kongress die ersten Daten einer Phase-I-Studie (NCT03661307). In diese wurden Patienten mit neu diagnostizierter oder rezidivierender/refraktärer (*r/r*) *FLT3*-ITD-mutierter AML eingeschlossen, die für eine IC ungeeignet waren [5]. Die AML-Therapie bestand aus Venetoclax (400 mg/Tag [d]), Decitabin (20 mg/m<sup>2</sup>, d 1–10 im ersten Zyklus, d 1–5 ab dem 2. Zyklus) und Quizartinib (30 oder 40 mg/d). Zum Zeitpunkt der Datenauswertung waren 21 Patienten auswertbar, 17 Patienten wiesen eine *r/r* AML auf (im Median 3 Vortherapien, mindestens ein *FLT3*-Inhibitor bei 82% der Patienten). Bei Patienten mit *r/r* AML lag die CRc-Rate bei 70% (n = 12), 5/12 Patienten erzielten eine MRD-Negativität (Durchflusszytometrie). Alle Patienten mit neu diagnostizierter AML (n = 4) erreichten eine CRc (Abb. 1). Ein Therapieansprechen zeigte sich schnell – im Median bereits nach einem Therapiezyklus.

### Studie zur Tripeltherapie mit Quizartinib, Venetoclax und Decitabin bei FLT3-ITD-mutierter AML

Ansprechraten, n (%)/Ergebnisse	r/r-Situation (n = 17)	Frontline-Therapie (n = 4)
CRc	12 (70)	4 (100)
CR	3 (18)	2 (50)
CRi	9 (52)	1 (25)
MRD		
Durchflusszytometrie (-)	5/12 (42)	3/4 (75)
FLT3-PCR (-)	5/10 (50)	4/4 (100)
KM-Blasten ≤ 5 % (d 14)	8 (47)	4 (100)
Mortalität nach 30 d	0 (0)	0 (0)
Mortalität nach 60 d	1 (6)	0 (0)
Überbrückungstherapie bis zur ASCT	6 (35)	2 (50)

FLT3-ITD = FMS-like Tyrosinkinase 3 mit internen Tandemduplikationen; AML = akute myeloische Leukämie; r/r = rezidiert/refraktär; CRc = Composite-CR-Rate (CRc = CR [Komplettremission] + CRi [CR mit inkompletter hämatologischer Erholung]); MRD = minimale Resterkrankung; PCR = Polymerasekettenreaktion; KM = Knochenmark; d = Tag/Tage; ASCT = autologe Stammzelltransplantation

Abb. 1: Ansprechraten und MRD unter einer Therapie mit dem Triplet Quizartinib, Venetoclax und Decitabin (modifiziert nach [5]).

Unter Quizartinib 40 mg/d kam es zu Grad-3/4-Neutropenien, weshalb Quizartinib 30 mg/d als Dosis gewählt wurde. Es traten keine unerwarteten (nicht-)hämatologischen Toxizitäten auf. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 7,2 Monate. Das mOS war bei Patienten mit neu diagnostizierter AML noch nicht erreicht, bei den Patienten mit r/r AML lag das mOS bei 7,1 Monaten.

### Fazit

- Eine Tripeltherapie mit Venetoclax, Decitabin und Quizartinib bei FLT3-ITD-mutierter AML ist mit akzeptabler Toxizität durchführbar und effektiv.
- Auch bei stark vorbehandelten Patienten mit r/r AML zeigt sich eine hohe Ansprechraten (CRc = 69%) und ein mOS von 7,1 Monaten.
- Zurzeit läuft die Patientenrekrutierung für die Phase-II-Studie.

### Ivosidenib, Venetoclax und Azacitidin bei IDH1-mutierter AML

Mutationen der Isocitratdehydrogenase 1 (IDH1) sind bei 5–15% der AML-Patienten nachweisbar [6]. In den USA ist der IDH1-Inhibitor Ivosidenib bereits zur Behandlung der IDH1-mutierten AML zugelassen. In einer auf dem EHA-Kongress vorgestellten Phase-IB/II-Studie (NCT03471260) wurden am MD Anderson Cancer Center (Houston, USA) für diese Patientengruppe verschiedene Therapiekombinationen bestehend aus Ivosidenib und Venetoclax sowie aus Ivosidenib, Venetoclax und Azacitidin untersucht [7]. Dazu wurden Patienten mit IDH1-mutierten myeloischen Neoplasien (myelodysplastisches Syndrom [MDS], neu diagnostizierte AML [ND AML], r/r AML) eingeschlossen (Abb. 2).

**Studie zu Ivosidenib, Venetoclax und Azacitidin bei *IDH1*-mutierter AML:  
Patientencharakteristika und klinische Daten**

Variable (n [%] oder Median [Spanne])	Alle (n = 25)	DL1 (n = 6)	DL2 (n = 6)	DL3 (n = 13)
Alter (Jahre)	67 (44–84)	69 (66–84)	69 (44–80)	65 (56–76)
ECOG-Status	1 (0–2)	1 (0–2)	1 (1–2)	1 (0–2)
Geschlecht (männlich)	15 (60)	3 (50)	3 (50)	9 (69)
ND AML	13 (52)	1 (17)	3 (50)	9 (69)
De novo	8	1	2	5
tsAML	5	–	1	4
r/r AML	8 (32)	4 (67)	2 (33)	2 (15)
MDS oder MPN	4 (16)	1 (17)	1 (17)	2 (15)
ELN-Risikogruppe				
günstig	7 (28)	2 (33)	3 (50)	2 (15)
intermediär	5 (20)	2 (33)	1 (17)	2 (15)
ungünstig	13 (52)	2 (33)	2 (33)	9 (69)
Vortherapie	14 (56)	5 (83)	3 (50)	6 (46)
Anzahl der Vortherapien	1 (0–4)	2 (0–4)	1 (0–4)	0 (0–3)

IDH1 = Isocitratdehydrogenase 1; AML = akute myeloische Leukämie; DL = Dosislevel; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ND-AML = neu diagnostizierte AML; tsAML = tAML [therapieassoziierte AML] / sAML [AML nach myelodysplastischem Syndrom]; r/r AML = rezidierte/refraktäre AML; MDS = myelodysplastisches Syndrom; MPN = myeloproliferative Neoplasie; ELN = European LeukemiaNet

Abb. 2: Klinische Daten und Charakteristika der Patienten mit *IDH1*-mutierten myeloischen Neoplasien (modifiziert nach [7]).

Die Patienten wurden je nach verabreichter Dosis in 3 verschiedene Therapiearme (Dosislevel [DL] 1–3; 28-Tage-Zyklus) randomisiert:

- DL1: Ivosidenib (500 mg/d, kontinuierlich ab d 15) und Venetoclax (400 mg/d, d 1–14)
- DL2: Ivosidenib (500 mg/d, kontinuierlich ab d 15) und Venetoclax (800 mg/d, d 1–14)
- DL3: Ivosidenib (500 mg/d, kontinuierlich ab d 15), Venetoclax (400 mg/d, d 1–14) und Azacitidin (75 mg/m<sup>2</sup>, d 1–7)

Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 16,1 Monaten wurden die Daten von 25 Patienten (DL1: 6, DL2: 6, DL3: 13) ausgewertet. Die Gesamtansprechrate (ORR) betrug 92% (67% DL1, 100% DL2, 100% DL3). Die Rate an CRc lag bei 84% (67% DL1, 100% DL2, 85% DL3). Die Subgruppenanalyse ergab eine CRc-Rate von 92% bei ND AML, 63% bei r/r AML und 100% bei MDS. Eine CRc und eine MRD-Negativität (Durchflusszytometrie) wurden bei 60% der Patienten erzielt. Sie gingen mit einem längeren medianen OS (MRD-negativ vs. MRD-positiv: NE vs. 8,5 Monate,  $p = 0,038$ ) einher (Abb. 3).



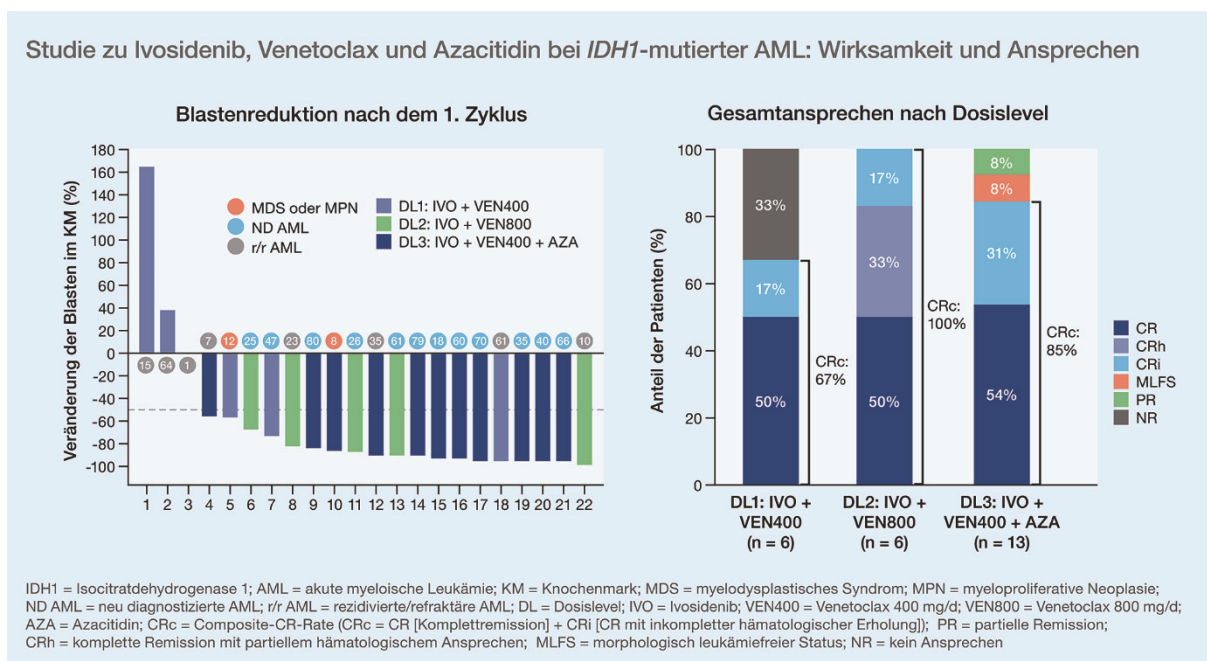


Abb. 3: Blastenreduktion und Gesamtansprechen auf verschiedene Therapiekombinationen, bestehend aus Ivosidenib und Venetoclax +/- Azacitidin (modifiziert nach [7]).

Es traten keine unerwarteten Toxizitäten auf; die häufigsten Grad-3/4-Toxizitäten waren neutropenes Fieber (28%) und Pneumonie (24%). 4 Patienten entwickelten ein Differenzierungssyndrom, das mit einer medikamentösen Therapie beherrscht werden konnte.

## Fazit

- Die Behandlung der *IDH1*-mutierten AML mit Ivosidenib, Venetoclax +/- Azacitidin ist hocheffektiv.
- Die Patientenrekrutierung wird fortgesetzt, um das optimale Behandlungsschema definieren zu können.

“Noch vor wenigen Jahren gab es für AML-Patienten, die für eine IC ungeeignet waren, keine zufriedenstellende Therapieoption. Jetzt erweitern die Kombinationstherapien aus Ivosidenib und Venetoclax +/- Azacitidin nicht nur die Therapiemöglichkeiten, sondern weisen ein beeindruckendes Therapieansprechen auf und ermöglicht ein längeres OS.” *Dr. med. Catharina Müller-Thomas*

## ❖ Scheidung – geht es auch ohne Venetoclax?

### Zeitlich begrenzte AML-Therapie

Bisher wird die nichtintensive AML-Therapie bis zum Rezidiv beziehungsweise bis zur nicht tolerierbaren Toxizität fortgesetzt. Das gilt auch für die Venetoclax-haltigen Therapieregime. Im Gegensatz dazu ist bei der chronisch lymphatischen Leukämie eine zeitlich befristete Kombinationstherapie aus Venetoclax (12 Monate) und Obinutuzumab (6 Monate) bereits etabliert [8].

Chong Chyn Chua (Melbourne, Australien) stellte auf dem diesjährigen EHA-Kongress eine kleine retrospektive Studie mit 25 Patienten vor, die die therapiefreie Remissionsdauer (TFR) nach Absetzen einer Venetoclax-haltigen AML-Therapie untersuchte [9]. Alle Patienten erhielten mindestens 12 Monate lang entweder Venetoclax+HMA (HMA = hypomethylierende Substanz) (68%) oder Venetoclax+niedrig dosiertes Cytarabin (LDAC) (32%). Dabei mussten alle Patienten in erster Remission sein. In der Absetzkohorte (STOP) befanden sich 14 Patienten, bei 14 Patienten wurde die AML-Therapie bis zum Rezidiv (CONT) fortgesetzt. Das ungünstige Risiko nach ELN 2017 (European LeukemiaNet) [10] war in beiden Gruppen vergleichbar. In der STOP-Kohorte wurde die AML-Therapie auf Patientenwunsch (46%) oder aus medizinischen Gründen (54%) beendet. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 55 Monate. Nach dem Absetzen der Therapie lag die mediane TFR (mTFR) bei 45,8 Monaten. Bei 7 Patienten (50%) kam es zum Rezidiv; 3/5 Patienten entwickelten Spätrezidive nach 31, 41 und 46 Monaten. Die anderen 50% der Patienten waren nach einer TFR von mindestens 35,5 Monaten immer noch in Remission; 6/7 Patienten wiesen eine *NPM1*- und/oder eine *IDH2*-Mutation auf und waren zum Zeitpunkt des Therapieendes MRD-negativ (CR + MRD-negativ, Durchflusszytometrie und/oder quantitative Polymerasekettenreaktion). In der CONT-Kohorte rezidierten 64% der Patienten (9/14). Im Rezidiv ließ sich eine klonale Evolution bei 67% der Patienten (6/9) in der CONT-Kohorte und bei 43% der Patienten (3/7) in der STOP-Kohorte nachweisen.

In einer Landmark-Analyse wurde das OS in der STOP-Kohorte und in der CONT-Kohorte verglichen; als Landmark wurde die mediane Therapiedauer (19 Monate) der STOP-Kohorte gewählt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im OS ( $p = 0,35$ ) (Abb. 4).

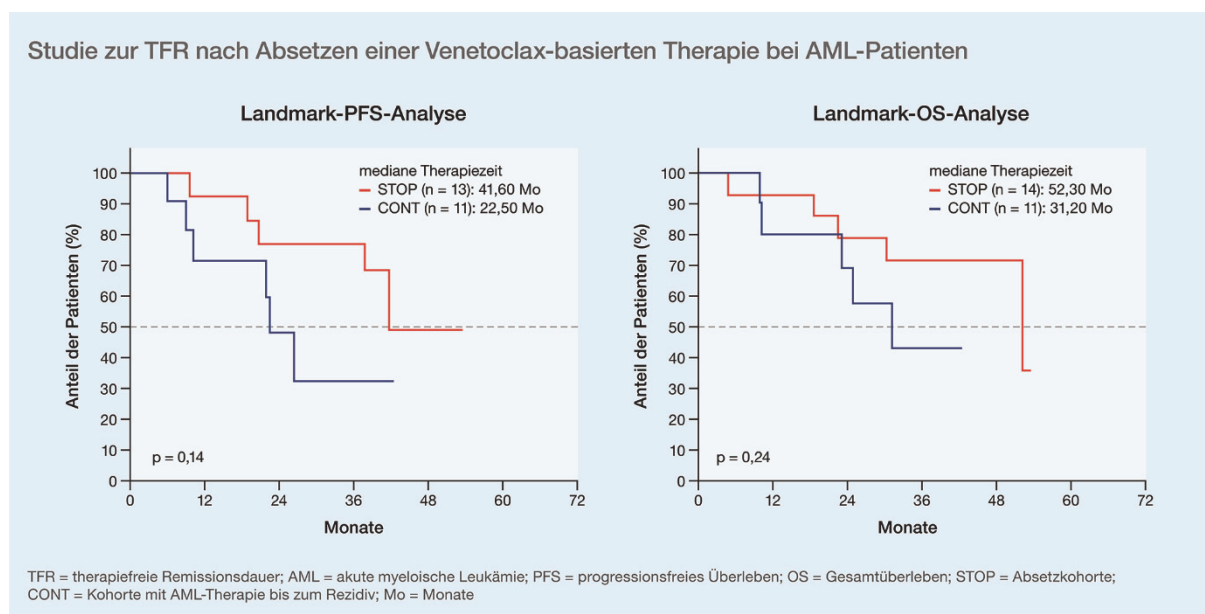


Abb. 4: Landmark-Analyse von PFS und OS nach Venetoclax-basierter Therapie bei AML-Patienten (modifiziert nach [9]).



## Fazit

- Bei AML-Patienten unter einer mindestens 12 Monate langen Therapie mit Venetoclax+HMA oder Venetoclax+LDAC scheint bei CR + MRD-Negativität eine Beendigung der AML-Therapie möglich.
- Eine klonale Evolution scheint bei einer zeitlich begrenzten Therapie seltener aufzutreten.
- Eine prospektive, randomisierte Studie zur Klärung dieser Fragestellung wird dringend benötigt.

---

“Eine zeitlich begrenzte AML-Therapie mit Venetoclax und HMA oder LDAC scheint bei ausgewählten Patienten möglich. Dadurch könnte die Therapietreue der Patienten verbessert werden. In einer prospektiven, randomisierten Studie müssen die optimale Therapiedauer und das geeignete Patientenkollektiv, insbesondere im Hinblick auf (un-)günstige Genmutationen, geklärt werden.” *Dr. med. Catharina Müller-Thomas*

---

## Schlussbemerkung

Auf der diesjährigen virtuellen Jahrestagung der EHA wurden zwar keine großen AML-Studien präsentiert, aber dafür gab es eine Vielzahl interessanter kleinerer Studien mit sehr ermutigenden Ergebnissen.

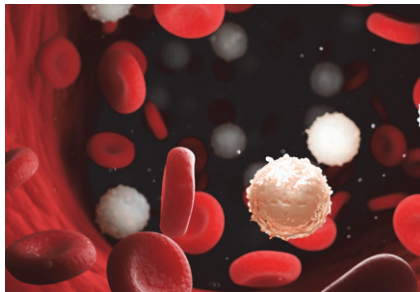
## ❖ Quellen

1. DiNardo CD et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine* 2020; 383: 617-629.
2. Pratz K et al. Measureable Residual Disease Response in Acute Myeloid Leukemia Treated with Venetoclax and Azacitidine. Oral Presentation - Developments in AML therapy, EHA 2021, virtual edition, abstract S137.
3. Whitman SP et al. FLT3 internal tandem duplication associates with adverse outcome and gene- and microRNA-expression signatures in patients 60 years of age or older with primary cytogenetically normal acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood* 2010; 116: 3622-3626.
4. Raghuvver Singh M et al. Venetoclax combines synergistically with FLT3 inhibition to effectively target leukemic cells in FLT3-ITD+ acute myeloid leukemia models. *Haematologica* 2020; 106: 1034-1046.
5. Yilmaz M et al. Quizartinib with Decitabine and Venetoclax (Triplet) is Highly Active in Patients with FLT3-ITD mutated Acute Myeloid Leukemia. Presented at E-Poster Presentation - Acute myeloid leukemia - Clinical, EHA 2021, virtuelle edition, abstract EP430.
6. Mardis ER et al. Recurring Mutations Found by Sequencing an Acute Myeloid Leukemia Genome. *New England Journal of Medicine* 2009; 361: 1058-1066.
7. Lachowiec C et al. A Phase IB/II Study of Ivosidenib with Venetoclax +/- Azacitidine in IDH1-mutated Myeloid Malignancies. Presented at Oral Presentation - Developments in AML therapy, EHA 2021, virtual edition, abstract S136.
8. Fischer K et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New England Journal of Medicine* 2019; 380: 2225-2236.
9. Chua C et al. Treatment free Remission (TFR) after Ceasing Venetoclax-based Therapy in Patients with Acute Myeloid Leukemia. Presented at E-Poster Presentation - Acute myeloid leukemia - Clinical, EHA 2021, virtual edition, abstract EP429.

10. Döhner H et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017; 129: 424-447.
- Bildnachweis: „Cancer Of The Blood“: © freshidea/Adobe Stock; „Destruction of lymphoblasts. Conceptual 3D illustration of treatment of acute lymphoblastic leukemia“: © Katerina\_Kon/Adobe Stock

## Kombinationstherapien, Antikörper, BTK-Inhibitoren – die Hauptdarsteller bei der Behandlung der CLL

*Dr. med. Jens Kisro, Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und internistische Onkologie, Lübecker Onkologische Schwerpunktpraxis*



Die European Hematology Association (EHA) tagte in diesem Jahr erneut online. Dabei sorgte das virtuelle Programm mit seinen zahlreichen Highlights auf dem Gebiet der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) für eine hoffnungsvolle Stimmung. So konnten Studien zu neuen Kombinationstherapien sowie zu dem Einsatz von Antikörpern und Bruton-Tyrosinkinaseinhibitoren (BTKis)

der neuen Generation vielversprechende Daten liefern. Von Studien-Updates wurden konsolidierende Daten präsentiert und die Ergebnisse großer Phase-II-Studien werden schon bald den klinischen Alltag beeinflussen. Es gab auch spannende Ausblicke auf zukünftige Therapiemöglichkeiten, die die große Aktivität der internationalen Wissenschaftscommunity bezeugen. Im Folgenden habe ich die aus meiner Sicht wichtigsten Beiträge zu den neuesten Fortschritten in der CLL-Therapie zusammengefasst.

### ❖ “Nice to know” – interessante Studien-Updates

Auf dem diesjährigen EHA-Kongress wurden einige interessante Langzeit-Follow-up-Daten von Studien zur Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) vorgestellt. Ich möchte hier insbesondere auf die 4-Jahres-Updates der **CLL14**- und **ELEVATE-TN**-Studie eingehen.

Die ersten Ergebnisse der primären Endpunktanalyse der kontrollierten, randomisierten Phase-III-Studie **CLL14** (NCT02242942) wurden bereits im Jahr 2019 veröffentlicht [1]. Diese Studie fokussierte sich auf unbehandelte unfitte Patienten mit einem medianen Alter über 70 Jahre. Die Standardbehandlung für diese Patienten besteht aus der Kombination aus Chlorambucil und dem Anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab. Diese Therapie wurde einer experimentellen, chemotherapiefreien Behandlung mit einer Kombination aus dem BCL2-Inhibitor (BCL2 = B-Zell-Lymphom 2) Venetoclax und Obinutuzumab gegenübergestellt. Die Therapie wurde nach 12 Monaten beendet, wobei in den letzten 6 Monaten im Standardarm nur noch Chlorambucil und im Studienarm nur noch Venetoclax verabreicht wurde. Die 2-Jahres-Ergebnisse zeigten, dass die Kombination Venetoclax+Obinutuzumab gegenüber der Standardkombination Chlorambucil+Obinutuzumab bei Patienten mit therapienaiver CLL und koexistierenden Erkrankungen das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant verlängert (mediane Follow-up-Zeit: 28,1 Monate; PFS: Venetoclax+Obinutuzumab 88,2% vs. Chlorambucil+Obinutuzumab 64,1%; Hazard Ratio [HR] = 0,35; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 0,23–0,53;  $p < 0,001$ ). Bezüglich des Sicherheitsprofils waren beide Kombinationen vergleichbar.

Othman Al-Sawaf präsentierte nun ein 4-Jahres-Update zu Wirksamkeit und Sicherheit aus der CLL14-Studie [2]. Die Daten bestätigen die bessere Wirksamkeit von Venetoclax+Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil+Obinutuzumab bezüglich eines verlängerten PFS. Nach einer medianen Follow-up-Zeit von 52,4 Monaten bestand die statistisch signifikante und klinisch relevante Überlegenheit des 4-Jahres-PFS von Venetoclax+Obinutuzumab (NE [NE = nicht erreicht]) gegenüber Chlorambucil+Obinutuzumab (36,4 Monate) weiterhin (HR = 0,33; 95%-KI: 0,25–0,45;  $p < 0,0001$ ; geschätzte PFS-Rate: 74,0% vs. 35,4%). Hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) nach 4 Jahren wurde zwischen Venetoclax+Obinutuzumab (85,4%) und Chlorambucil+Obinutuzumab (83,1%) (HR = 0,85;  $p = 0,49$ ) weiterhin kein relevanter Unterschied beobachtet.

Erweitert wurde diese Auswertung durch die Subgruppenanalyse hinsichtlich genetischer Marker, die von Eugen Tausch vorgestellt wurde [3]. Hier zeigte sich für alle analysierten Marker die Überlegenheit des Venetoclax+Obinutuzumab-Arms. Jedoch konnte der prognostisch ungünstige Einfluss der Chromosomendeletion del(17p), des IGHV-Mutationsstatus (IGHV = Immunoglobulin heavy Chain variable Region) sowie des Vorliegens eines komplexen Karyotyps auch durch die Kombination Venetoclax+Obinutuzumab nicht komplett neutralisiert werden. Bei den Patienten, die nach abgeschlossener Venetoclax+Obinutuzumab-Therapie ein Rezidiv erlitten ( $n = 25$ ), konnte keine resistenzvermittelnde Mutation in Genen der BCL2-Familie nachgewiesen werden.

Ergebnisse der Interimsanalyse der **ELEVATE-TN**-Studie (NCT02475681) aus dem Jahr 2019 zeigten [4], dass bei behandlungsnaiver CLL mit Acalabrutinib, einem Bruton-Tyrosinkinaseinhibitor (BTKi) der nächsten Generation, mit oder ohne Obinutuzumab eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Chlorambucil+Obinutuzumab erreicht werden kann (mediane Follow-up-Zeit: 28 Monate; PFS: Acalabrutinib+Obinutuzumab: NE vs. Chlorambucil+Obinutuzumab: 22,6 Monate; HR = 0,10; 95%-KI: 0,006–0,18;  $p < 0,0001$ ; PFS: Acalabrutinib: NE vs. Chlorambucil+Obinutuzumab: 22,6 Monate; HR = 0,20; 95%-KI: 0,13–0,31;  $p < 0,0001$ ).

Jeff Sharman präsentierte nun ein 4-Jahres-Update der ELEVATE-TN-Studie [5]. Es zeigte sich weiterhin die statistisch signifikante Überlegenheit hinsichtlich des PFS von Acalabrutinib+Obinutuzumab gegenüber Chlorambucil+Obinutuzumab (medianes PFS [mPFS]: NE vs. 27,8 Monate). Dieses Ergebnis blieb trotz eines Cross-over-Designs der Studie statistisch signifikant ( $p < 0,0001$ ). In den bisherigen Sicherheitsanalysen zeigten sich die bekannten Unterschiede insbesondere hinsichtlich der Kardiotoxizität. Die Überlegenheit von Acalabrutinib+Obinutuzumab wurde auch in allen Hochrisikosubgruppen (unmutierte IGHV, del(17p), TP53-Mutation) bestätigt.

## Fazit

- Von besonderer klinischer Bedeutung ist die Tatsache, dass keine BCL2-Resistenzen im Venetoclax+Obinutuzumab-Arm auftraten (CLL14-Studie).

---

“Angesichts der aktuellen COVID-Situation ist eine kritische Abwägung von Nutzen und Risiko der Therapie mit einem Anti-CD20-Antikörper dringend erforderlich.“ *Dr. med. Jens Kisro*

---

### ❖ Real-World-Daten – was passiert tatsächlich?

„Daten aus dem wahren Leben“ sind stets von großem Interesse, da man erst daran ablesen kann, was neue Therapiemodalitäten unter klinischen Alltagsbedingungen tatsächlich leisten können. In diesem Zusammenhang möchte ich auf 2 Studien eingehen – auf die **VERVE**-Studie sowie auf die Studie der HARMONY-Alliance (Healthcare Alliance for Resourceful Medicine Offensive against Neoplasms in Hematology), welche mit Posterbeiträgen auf dem diesjährigen EHA-Kongress vertreten waren.

In der prospektiven, nichtinterventionellen Beobachtungsstudie **VERVE** (NCT03342144) wird die Wirksamkeit, die Sicherheit und die Lebensqualität einer Venetoclax-Therapie bei Patienten aus Österreich, Deutschland und der Schweiz mit rezidivierender/refraktärer CLL (r/r CLL) beurteilt [6]. Die Auswertung legte den Fokus auf 82 Patienten, die die Kombinationstherapie mit Venetoclax+Rituximab erhielten. Die mittlere Beobachtungsdauer lag bei 282 Tagen. Das mediane Patientenalter betrug 73 Jahre. Das mPFS sowie das OS wurden nicht erreicht, die 12-Monats-Schätzung für das PFS und OS lag bei 91,1%. Nach 12 Monaten Behandlung waren noch geschätzte 84,7% der Patienten in Therapie. Das beste Gesamtansprechen nach 12 Monaten lag bei 85% (CR [CR = Komplettremission] + CRi [CRi = unvollständige hämatologische Remission] 45%; PR [PR = partielle Remission]: 40%). Das Ansprechen schien sich mit der Dauer der Therapie zu vertiefen. 82% der Patienten erlitten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (AE), 44% der Patienten hatten Grad-3/4-AEs nach CTCAE (CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events). Schwere AEs traten bei 26% der Patienten auf. Grad-5-AEs wurden bei 4 Patienten beobachtet. Ein Tumorlysesyndrom (TLS) kam bei 9 Patienten (11%) vor, 2 davon waren klinische TLS während der Aufdosierungsphase. Zusammengefasst kann man festhalten, dass unter Real-World-Bedingungen vor allem ältere CLL-Patienten meist in der Zweitlinie mit der Kombination aus Venetoclax+Rituximab behandelt werden und dass diese die Therapie gut tolerieren. Trotz des fortgeschrittenen Alters waren die geschätzten PFS- und OS-Daten mit denen aus der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie **MURANO** (NCT02005471) vergleichbar [7].

Thomas Chatzikonstantinou stellte auf dem diesjährigen EHA-Kongress die retrospektive multizentrische Kohortenstudie der HARMONY-Alliance vor [8]. Dazu wurden durch die European Research Initiative On CLL (ERIC) in den Jahren von 2000 bis 2016 die Daten von 13.808 Patienten (medianes Alter: 66 Jahre) aus 64 Zentren, die in diesem Zeitraum mit einer CLL diagnostiziert wurden, gesammelt und ausgewertet. Die Analyse umfasste demografische Daten, CLL-Stadium bei Diagnosestellung, Therapiemodalität, Ansprechen, Todesfälle, Todesursache, weitere Malignome und Biomarkerprofile. Bei der Auswertung konnten deutliche Zusammenhänge zwischen der Entwicklung anderer hämatologischer Malignome (v. a. myelodysplastisches Syndrom [MDS] und akute myeloische Leukämie [AML]) und bestimmten biologischen Eigenschaften sowie der Art der erhaltenen CLL-Therapie beobachtet werden.

Dabei hatten besonders CLL-Patienten, die mit Chemoimmuntherapien (insbesondere nach dem FCR-Regime; FCR = Fludarabin+Cyclophosphamid+Rituximab) behandelt wurden, ein besonders erhöhtes Risiko, ein weiteres hämatologisches Malignom zu entwickeln. Diese Auswertung hielt auch einer multivariaten Analyse stand. Im Gegensatz dazu schienen Faktoren wie biologische Eigenschaften und Art der CLL-Therapie keinen Einfluss auf die Entwicklung solider Zweitmalignome zu haben. Der unmutierte IGHV-Status scheint auch einen Risikofaktor darzustellen.

### Fazit

- Der Posterbeitrag der HARMONY-Alliance hat durchaus einen bedeutsamen Alltagsbezug: Der ausgesprochen lange Beobachtungszeitraum von 16 Jahren hat bei der Betrachtung von Sekundärmalignomen, insbesondere von soliden Tumoren, eine hohe Relevanz.
- Das Patientenkollektiv ist mit über 13.000 Patienten beeindruckend groß.
- Die Daten der VERVE-Studie belegen, dass unter Real-World-Bedingungen vor allem ältere CLL-Patienten meist in der Zweitlinie mit der Kombination aus Venetoclax+Rituximab behandelt werden und dass diese die Therapie gut tolerieren.

---

“Die HARMONY-Studie zeigt, dass es für die Entstehung von soliden Sekundärmalignomen irrelevant ist, welche Art der CLL-Therapie die Patienten erhalten haben. Dies könnte durchaus eine Konsequenz für die Therapieentscheidung im klinischen Alltag haben. Anders ist die Situation bei den hämatologischen Sekundärmalignomen wie MDS und AML: Hier gibt es Faktoren, die die CLL-Patienten besonders anfällig machen, wie zum Beispiel die Wahl der CLL-Therapie (insbesondere das FCR-Regime) oder biologische Eigenschaften. Diese Tatsachen sollten bei der Therapieentscheidung, insbesondere bei jungen Patienten mit mutierter Erkrankung ohne Risikogenetik, eine Rolle spielen.“ *Dr. med. Jens Kisro*

---

### ❖ „Practice changing“ – Studien, welche das therapeutische Vorgehen unmittelbar verändern werden

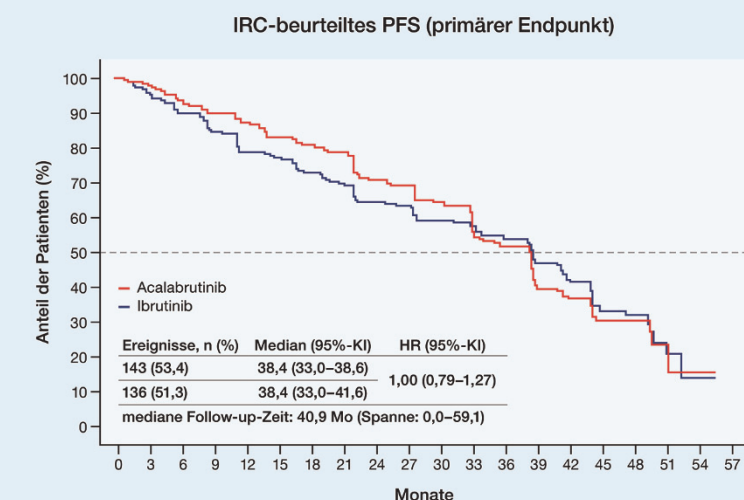
Auf 2 Phase-III-Studien, die **ELEVATE-RR**-Studie sowie die **ALPINE**-Studie, möchte ich besonders eingehen, da sie aus meiner Sicht einen wichtigen Einfluss auf den klinischen Alltag haben werden. Erstmals erfolgte in diesen beiden Studien ein Head-to-Head-Vergleich von 2 BTKis in der CLL-Therapie.

Ibrutinib, der erste zugelassene BTKi, und Acalabrutinib, ein BTKi der nächsten Generation, sind zugelassene wirksame Therapien. In der Phase-III-Studie **ELEVATE-RR** (NCT02477696), einer Nichtunterlegenheitsstudie, wurden sie nun bei vorbehandelten Hochrisiko-CLL-Patienten mit vorliegender del(17p) oder del(11q) in Bezug auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit verglichen. Es wurden 533 Patienten eingeschlossen (268 im Acalabrutinib-Arm, 265 im Ibrutinib-Arm). Der primäre Endpunkt war das PFS, die sekundären Endpunkte waren AEs, wie etwa Vorhofflimmern, schwere Infektionen oder eine Richter-Transformation, und das OS.



Auf dem ASCO-Kongress 2021 wurden bereits die ersten Daten von John Byrd dazu vorgestellt. Peter Hillman präsentierte auf dem EHA-Kongress 2021 nun die Ergebnisse der Untersuchung [9]. Die mediane Follow-up-Zeit lag bei 40,9 Monaten. Der primäre Endpunkt hinsichtlich einer Nichtunterlegenheit des mPFS wurde erreicht und beträgt 38,4 Monate in beiden Therapiearmen (Acalabrutinib: n = 143 [53,4%]; Ibrutinib: n = 136 [51,3%]; HR = 1,00; 95%-KI: 0,79–1,27) (Abb. 1).

**ELEVATE-RR-Studie: Vergleich von Acalabrutinib vs. Ibrutinib bei Patienten mit vorbehandelter CLL**



CLL = chronisch lymphatische Leukämie; IRC = Independent Review Committee (unabhängiger Überprüfungsausschuss); PFS = progressionsfreies Überleben; Mo = Monate; 95%-KI = 95%-Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio

Abb. 1: ELEVATE-RR-Studie: Eine Therapie mit Acalabrutinib ist bezüglich des PFS gegenüber einer Therapie mit Ibrutinib nicht unterlegen (mPFS in beiden Armen: 38,4 Monate) (modifiziert nach [9]).

In beiden Armen wurde das mediane OS noch nicht erreicht. Hinsichtlich der sekundären Endpunkte schwere Infektionen und Richter-Transformation waren die Therapiearme vergleichbar. Die kardial relevanten AEs wie Vorhofflimmern und Hypertension, welche auch für ein Absetzen der Therapie die größte Bedeutung haben, sowie die für den Patientenalltag ebenfalls relevanten AEs Diarrhö, Arthralgien und Blutungen waren kumulativ über die Beobachtungszeit unter Acalabrutinib deutlich geringer als unter Ibrutinib. Jedoch zeigte sich für beide Therapiearme ein kumulativer Anstieg ohne Plateaubildung (Abb. 2).

## ELEVATE-RR-Studie: AEs unter Therapie mit Acalabrutinib vs. Ibrutinib bei Patienten mit vorbehandelter CLL

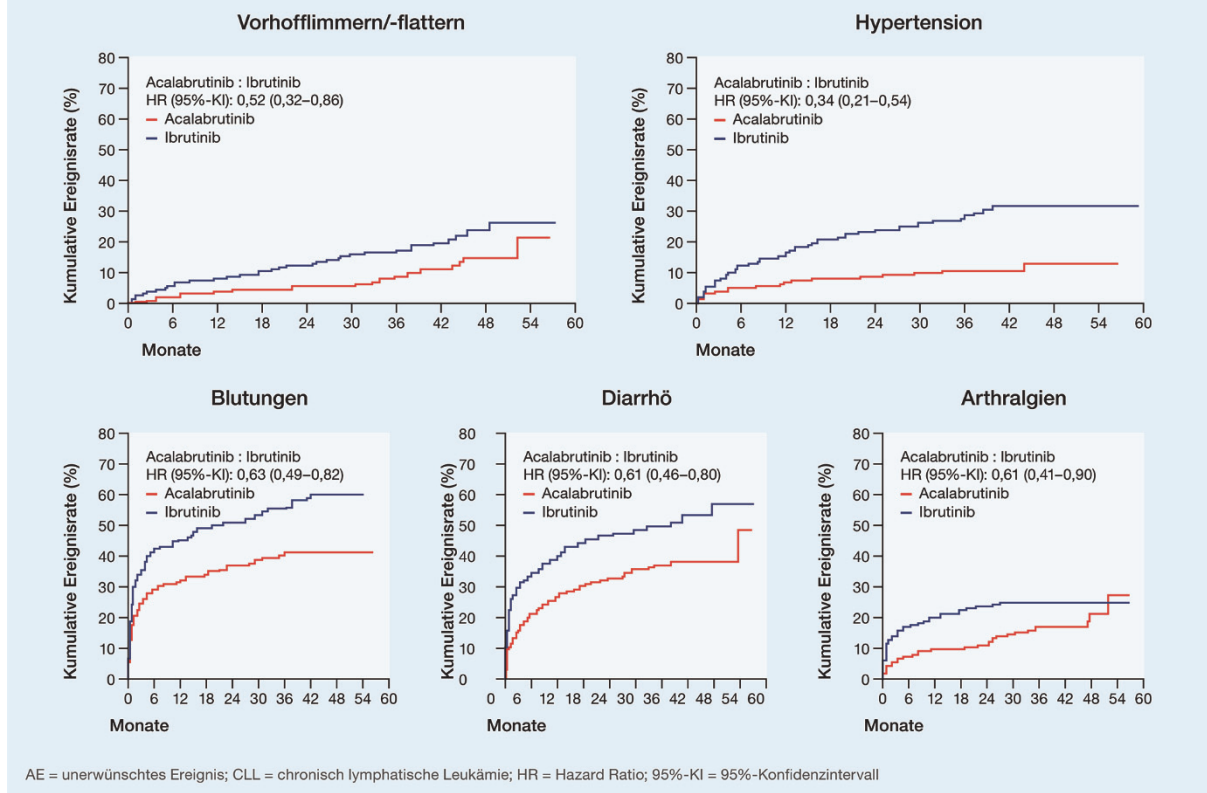


Abb. 2: ELEVATE-RR-Studie: Das Nebenwirkungsprofil von Acalabrutinib zeigt gegenüber Ibrutinib einen gewissen Vorteil (modifiziert nach [9]).

“Mit der ELEVATE-RR-Studie liegen erstmals Vergleichsdaten zur Effizienz und zum Nebenwirkungsprofil von Acalabrutinib und Ibrutinib vor. Diese dürften für die Therapieentscheidung im Alltag eine hohe Relevanz haben.“ *Dr. med. Jens Kisro*

Als Late-Breaking-Abstract wurde ebenfalls von Peter Hillman die randomisierte Phase-III-Studie **ALPINE** (NCT03734016) nach einer ersten Interimsanalyse nach 15 Monaten vorgestellt [10]. Dabei wurden die BTKis Zanubrutinib und Ibrutinib bei vorbehandelten CLL-Patienten unabhängig von genetischen Hochrisikokriterien verglichen. Es konnten die Daten von 415 der insgesamt 652 eingeschlossenen Patienten analysiert werden. Auch die ALPINE-Studie ist eine Nichtunterlegenheitsstudie, deren primärer Endpunkt das von den Prüfarzten analysierte Gesamtansprechen (ORR) war. Sekundäre Endpunkte waren das PFS, das OS und präspezifizierte AEs wie Vorhofflimmern, Hypertension und Blutungen. Der primäre Endpunkt ORR wurde signifikant häufiger unter Zanubrutinib als unter Ibrutinib erreicht (78,3% vs. 62,5%;  $p = 0,0006$ ). Dies konnte auch in genetischen Hochrisikogruppen wie  $\text{del}(11q)$  und  $\text{del}(17p)$  bestätigt werden. Die 12-Monats-mPFS-Rate war im Zanubrutinib-Arm im Vergleich zum Ibrutinib-Arm (94,9% vs. 84,0%) statistisch signifikant höher ( $p = 0,0007$ ). Bei der 12-Monats-OS-Rate (97,0% vs. 92,7%) war der Unterschied statistisch nicht signifikant ( $p = 0,1081$ ) (Abb. 3).

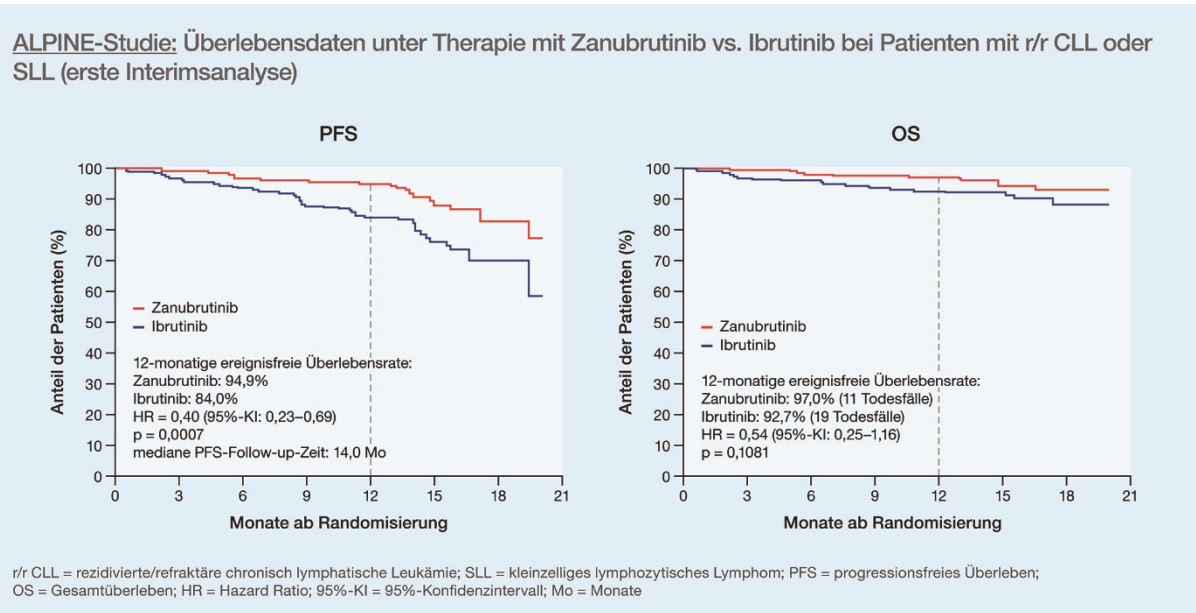


Abb. 3: ALPINE-Studie: Bei den sekundären Endpunkten PFS und OS scheint die Therapie mit Zanubrutinib einen Vorteil gegenüber Ibrutinib zu haben (modifiziert nach [10]).

Auch bei den sekundären Endpunkten war das Auftreten der präspezifizierten AEs wie Vorhofflimmern, Hypertension, Blutungen und höhergradigen Infektionen (Abb. 4) sowie die nebenwirkungsbedingte Abbruchrate unter Zanubrutinib geringer.

**ALPINE-Studie: besondere unerwünschte Ereignisse**

Population für die Sicherheitsanalyse	Zanubrutinib (n = 204), n (%)		Ibrutinib (n = 207), n (%)	
	Alle Grade	≥ Grad 3	Alle Grade	≥ Grad 3
kardiale Störungen	28 (13,7)	5 (2,5)	52 (25,1)	14 (6,8)
<b>Vorhofflimmern und -flattern (wichtigster sekundärer Endpunkt)</b>	<b>5 (2,5)</b>	<b>2 (1,0)</b>	<b>21 (10,1)</b>	<b>4 (1,9)</b>
Blutungen	73 (35,8)	6 (2,9)	75 (36,2)	6 (2,9)
schwere Blutungen	6 (2,9)	6 (2,9)	8 (3,9)	6 (2,9)
Hypertension	34 (16,7)	22 (10,8)	34 (16,4)	22 (10,6)
Infektionen	122 (59,8)	26 (12,7)	131 (63,3)	37 (17,9)
Neutropenie	58 (28,4)	38 (18,6)	45 (21,7)	31 (15,0)
Thrombozytopenie	19 (9,3)	7 (3,4)	26 (12,6)	7 (3,4)
sekundäre primäre Malignome	17 (8,3)	10 (4,9)	13 (6,3)	4 (1,9)
Hautkrebs	7 (3,4)	3 (1,5)	10 (4,8)	2 (1,0)

Abb. 4: ALPINE-Studie: Die AEs (weitere sekundäre Endpunkte) sind unter einer Therapie mit Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib geringer (modifiziert nach [10]).

Eine sehr interessante Studie zur CLL-Therapie mit BTKis, auf die ich an dieser Stelle noch hinweisen möchte, ist die Phase-I/II-Studie **BRUIN** (NCT03740529) [11]. Dabei wird der Einsatz von Pirtobrutinib (LOXO-305), einem hochselektiven, nichtkovalenten, reversiblen BTKi der nächsten Generation, in der Therapie vorbehandelter Patienten mit B-Zell-Malignomen (CLL, kleinzelligem lymphozytischem Lymphom [SLL] oder Mantelzelllymphom [MCL]) geprüft. Im Vergleich zu den etablierten kovalenten BTKis könnte Pirtobrutinib aufgrund seiner besseren oralen Bioverfügbarkeit und seiner längeren Halbwertszeit von Vorteil sein. Auch die

Resistenzentwicklung und Therapieabbrüche aufgrund AEs unter Therapie mit gängigen kovalenten BTKis machen alternative Substanzen wünschenswert.

Lindsey Roeker stellte auf dem EHA-Kongress 2021 nun Ergebnisse der **BRUIN**-Studie zur Effizienz und Sicherheit vor [12]. 323 Patienten wurden mit Pirtobrutinib in 7 Dosisstufen (25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg und 300 mg einmal pro Tag) mit linearer dosisproportionaler Exposition behandelt. Es wurden keine dosislimitierenden Toxizitäten beobachtet, die maximal verträgliche Dosis wurde nicht erreicht. Für die Effizienzanalyse konnten 170 Patienten mit CLL oder SLL mit einem medianen Alter von 69 Jahren evaluiert werden. Es war mindestens eine Therapie mit einem kovalenten BTKi vorausgegangen (im Median 3 Vortherapien). Die mediane Beobachtungszeit lag bei 6 Monaten. Das ORR unter Therapie mit Pirtobrutinib betrug 63%. Die Sicherheitsanalyse ergab, dass bei mindestens 10% von 323 Patienten AEs auftraten (Erschöpfung: 65 [20%], Diarrhö: 55 [17%] und Kontusionen: 42 [13%]). Das Ansprechen vertiefte sich mit der Therapiedauer; das ORR lag bei den 29 Patienten mit einer Follow-up-Zeit von mindestens 10 Monaten bei 86%. Von 88 Patienten, die auf die Therapie ansprachen, waren bis auf 5 (4 Patienten mit Progression, 1 Patient erreichte eine PR und unterbrach die Therapie auf eigenen Wunsch) alle weiterhin in Therapie. Die Therapie mit Pirtobrutinib zeigte eine vielversprechende Wirksamkeit und Sicherheit bei CLL/SLL-Patienten nach multiplen Vortherapien. Dabei war die Aktivität von Pirtobrutinib nicht nur auf die Gruppe der Patienten mit einer BTK-C481-Mutation beschränkt. Pirtobrutinib könnte somit zukünftig eine Lücke bei den alternativen Therapien schließen.

### Fazit

- Ein Vergleich der Ergebnisse der ELEVATE-RR- und der ALPINE-Studie verbietet sich nicht nur aus statistisch-methodischen Gründen.
- Sowohl für den für eine CLL-Studie ungewöhnlichen Endpunkt, das von den Prüfern beurteilte ORR, als auch für die insbesondere kumulativ zunehmenden AEs reicht eine Beobachtungszeit von 15 Monaten nicht aus, um Rückschlüsse für die Bedeutung im klinischen Alltag zu ziehen.
- Sollten zukünftige Follow-up-Analysen die Ergebnisse der ALPINE-Studie bestätigen und dies zu einer Zulassung von Zanubrutinib in der CLL-Therapie führen, so stünde eine weitere wichtige therapeutische Alternative aus der Gruppe der BTKis zur Verfügung.

---

“Zurzeit läuft in deutschen Studienzentren die globale Phase-III der BRUIN-Studie mit Pirtobrutinib, dem BTKi der nächsten Generation. Somit ist Pirtobrutinib prinzipiell im Rahmen von Studien bei der Therapie der rezidierten oder refraktären B-Zell-Malignome (CLL, kleinzelliges lymphozytisches Lymphom, Mantelzelllymphom) bereits verfügbar.“ *Dr. med. Jens Kisro*

---

### ❖ Zukunftsmusik – davon werden wir noch hören

Abschließend lässt sich sehr schön die Brücke zu den Beiträgen schlagen, die uns einen Blick in die Zukunft der CLL-Therapie erlauben. Ich möchte dabei auf 3 Studien eingehen: **GLOW**, **CAPTIVATE** und **HOVON-139/GIVE**. Diesen Untersuchungen ist gemein, dass dabei sogenannte Fixed-Duration-Therapieschemata angewandt werden, das heißt, dass die Therapiedauer bereits zu Therapiebeginn festgelegt ist.

Arnon Kater stellte auf dem diesjährigen EHA-Kongress die Daten aus der Primäranalyse der Phase-III-Studie **GLOW** (NCT03462719) vor [13]. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit einer Fixed-Duration-Therapie mit Ibrutinib+Venetoclax versus Chemoimmuntherapie mit Chlorambucil+Obinutuzumab bei therapienaiven Patienten mit CLL oder SLL zu beurteilen. Das PFS war unter der Fixed-Duration-Therapie mit Ibrutinib+Venetoclax (3 Zyklen Ibrutinib 420 mg/Tag [d], gefolgt von 12 Zyklen Ibrutinib+Venetoclax mit einer Steigerungsphase bis 400 mg/d Venetoclax) gegenüber der Standardchemoimmuntherapie mit 6 Zyklen Chlorambucil+Obinutuzumab (1 Zyklus mit 28 Tagen) signifikant verlängert (IRC-beurteiltes PFS: HR = 0,216; 95%-KI: 0,131–0,357;  $p < 0,0001$ ; mPFS: NE vs. 21,0 Monate; 95%-KI: 16,6–24,7; IRC = Independent Review Committee). Die Kombination Ibrutinib+Venetoclax verbesserte signifikant die Tiefe und die Dauer des Ansprechens (IRC-beurteilte CR-Rate: 38,7% vs. 11,4%;  $p < 0,0001$ ). Die Rate der nichtmessbaren minimalen Resterkrankung (uMRD) war unter Ibrutinib+Venetoclax signifikant höher (51,9% vs. 17,1%;  $p < 0,0001$ ). Die mediane Therapiedauer lag im Ibrutinib+Venetoclax-Arm bei 13,8 Monaten vs. 5,1 Monate im Chlorambucil+Obinutuzumab-Arm. Das Nebenwirkungsprofil für die Kombination Ibrutinib+Venetoclax war mit dem einer Population älterer Patienten mit Komorbiditäten vergleichbar. Somit zeigen diese ersten randomisierten Daten ein positives klinisches Profil der Fixed-Duration-Therapie mit Ibrutinib+Venetoclax.

John Allen stellte die Primäranalyse der Phase-II-Studie **CAPTIVATE** (NCT02910583) für die Fixed-Duration-Kohorte mit Ibrutinib+Venetoclax in der Erstlinie bei Patienten mit CLL oder SLL auf dem EHA-Kongress vor [14]. Auch hier erfolgte die Therapie mit Ibrutinib+Venetoclax nach dem Fixed-Duration-Regime der GLOW-Studie (s. o.). Auch hier konnte ein vertieftes und verlängertes Ansprechen beobachtet werden. Die Therapie mit Ibrutinib+Venetoclax scheint sich positiv auf die CR, die uMRD-Rate, das PFS und das OS auszuwirken, wobei der positive Effekt unabhängig vom Vorliegen des genetischen Hochrisikoprofils zu sein scheint. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale registriert.

Zum Schluss möchte ich noch auf die randomisierte Phase-II-Studie **HOVON-139/GIVE** eingehen. Mark-David Levin präsentierte dazu Daten aus der Analyse des primären Endpunkts (uMRD im Knochenmark und keine Progression nach einer maximalen Anzahl von 24 Zyklen Venetoclax) bei nicht chemoimmuntherapiefähigen CLL-Patienten (medianes Alter 71 Jahre) nach einer Erstlinientherapie mit Obinutuzumab+Venetoclax [15]. Die Therapie bestand aus 4 Phasen: aus 2 Zyklen Obinutuzumab, 6 Zyklen Obinutuzumab+Venetoclax (Induktion 1), 6 Zyklen Venetoclax (Induktion 2) und einer 1 : 1-randomisierten Phase entweder mit 12 Zyklen Venetoclax, unabhängig von der minimalen Resterkrankung (MRD) (Arm A), oder einer MRD-



kontrollierten Erhaltungstherapie mit Venetoclax (jedoch nur bei Patienten, die nach der Induktion 2 mit 12 Zyklen Venetoclax eine uMRD aufweisen konnten; Arm B). Die zentrale MRD-Beurteilung (Durchflusszytometrie) im Knochenmark erfolgte nach 12 und 24 Zyklen und im peripheren Blut beim Screening, bei Zyklus 6 und 12 und danach alle 3 Monate bis Monat 27. 62 Patienten konnten in die Arme A (32 Patienten) und B (30 Patienten) randomisiert werden. Der primäre Endpunkt wurde von 53% (Arm A) beziehungsweise 57% (Arm B) der Patienten erreicht, dabei lag das ORR bei 88% in Arm A und bei 97% in Arm B. Bei 59% der Patienten in Arm A und 57% der Patienten in Arm B wurde im peripheren Blut eine uMRD und keine Progression erreicht. Eine uMRD im Knochenmark wurde bei 79% der Patienten nach der Induktion 2 erreicht, zum primären Endpunkt in 59% (Arm A) und 57% (Arm B). Eine uMRD im peripheren Blut wurde bei 88% der Patienten nach Induktion 2 erreicht, zum primären Endpunkt in 72% (Arm A) und 57% (Arm B). Die geschätzte OS-Rate nach 48 Monaten betrug 95%. Bei Patienten mit Hochrisikogenetik wurde eine MRD-positive Erkrankung nicht häufiger beobachtet. In dieser Phase-II-Studie konnte bestätigt werden, dass eine Kombinationstherapie mit Obinutuzumab+Venetoclax von nicht chemoimmuntherapiefähigen Patienten gut toleriert wird. Sowohl die Fixed-Duration-Therapie mit Venetoclax (Arm A) als auch die MRD-kontrollierte Konsolidierungstherapie mit Venetoclax (Arm B) führte bei über 50% der Patienten zu einer uMRD und keiner Progression nach einem Maximum von 27 Zyklen Venetoclax. Dies sollte in zusätzlichen Studien weiter untersucht werden.

## Fazit

- Grundsätzlich funktioniert das Fixed-Duration-Konzept mit Ibrutinib und Venetoclax – und zwar insbesondere mit einer 3-monatigen Run-in-Phase mit Ibrutinib, gefolgt von einer Ramp-up-Phase mit Venetoclax, sodass das Problem der Tumorlyse damit minimiert werden kann.
- Es zeigen sich über die Studien hinaus ähnliche Ansprechraten.
- Erstmals fand in der GLOW-Studie ein randomisierter Vergleich zur Kombinationstherapie mit Chlorambucil+Obinutuzumab statt. Dies ist ein Schritt in die richtige Richtung. Allerdings sollte bedacht werden, dass Chlorambucil+Obinutuzumab nicht mehr der zeitgemäße Vergleichsarm war. Dies hätte initial berücksichtigt werden müssen.

---

“Die genannten Studien liefern interessante Daten, die allerdings für unseren klinischen Alltag noch keine Bedeutung haben. Die derzeit laufende CLL17-Studie (NCT04608318) mit 3 akzeptablen Therapiearmen, die auch dem Alltagsstandard entsprechen können, wird möglicherweise mehr Aufschluss darüber geben, welche Bedeutung die Kombination aus Ibrutinib+Venetoclax haben wird. Erst wenn sich ein erheblicher Vorteil hinsichtlich des PFS, des Time-to-next-Treatments oder sogar des OS ergeben würde, hätte man weitere Hinweise darauf, welches Vorgehen man wählen sollte.” *Dr. med. Jens Kisro*

---



**❖ Quellen**

1. Fischer K et al. Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *New England Journal of Medicine* 2019; 380: 2225-2236.
2. Al-Sawaf O et al. Venetoclax-Obinutuzumab for Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Follow-Up Analysis of the Randomized CLL14 Study. Oral Presentation - Clinical trials with targeted therapies in CLL, EHA 2021, virtual edition, abstract S146.
3. Tausch E et al. Genetic Markers and Outcome in Frontline Obinutuzumab Plus Chlorambucil or Venetoclax - Updated Analysis of the CLL14 Trial. Oral Presentation - New biological and translational insights in CLL, EHA 2021, virtual edition, abstract S144.
4. Sharman JP et al. ELEVATE TN: Phase 3 Study of Acabrutinib Combined with Obinutuzumab (O) or Alone Vs O Plus Chlorambucil (Clb) in Patients (Pts) with Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL). *Blood* 2019; 134: 31-31.
5. Sharman J et al. Acabrutinib ± Obinutuzumab vs Chlorambucil in Treatment-Naive Chronic Lymphocytic Leukemia: ELEVATE-TN 4-Year Follow-Up. Oral Presentation - Clinical trials with targeted therapies in CLL, EHA 2021, virtual edition, abstract S148.
6. Schwaner I et al. Safety and Effectiveness of Venetoclax in Combination with Rituximab in Elderly Patients with Relapsed/Refractory CLL Treated under Real-Life Conditions - Data from the Observational Study VERVE. Presented at E-Poster Presentation - Chronic lymphocytic leukemia and related disorders - Clinical, EHA 2021, virtual edition, abstract EP648.
7. Seymour JF et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine* 2018; 378: 1107-1120.
8. Chatzikonstantinou T et al. Other Malignancies in the History of Chronic Lymphocytic Leukemia - a Retrospective, Multicenter Cohort Study by ERIC, the European Research Initiative on CLL, IN HARMONY. E-Poster Presentation - Chronic lymphocytic leukemia and related disorders - Clinical, EHA 2021, virtual edition, abstract EP631.
9. Hillmen P et al. First Results of a Head-to-Head Trial of Acabrutinib Versus Ibrutinib in Previously Treated Chronic Lymphocytic Leukemia. Presented at Oral Presentation - Clinical trials with targeted therapies in CLL, EHA 2021, virtual edition, abstract S145.
10. Hillmen P et al. First Interim Analysis of ALPINE Study: Results of a Phase 3 Randomized Study of Zanubrutinib vs Ibrutinib in Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Presented at Presidential Symposium, EHA 2021, virtual edition, abstract LB1900.
11. Mato AR et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. *The Lancet* 2021; 397: 892-901.
12. Roeker L et al. Pirtobrutinib (LOXO-305), a Next Generation, Highly Selective, Non-Covalent BTK Inhibitor in Previously Treated CLL/SLL: Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. E-Poster Presentation - Chronic lymphocytic leukemia and related disorders - Clinical, EHA 2021, virtual edition, abstract EP633.
13. Kater A et al. Fixed-Duration Ibrutinib and Venetoclax (I + V) versus Chlorambucil plus Obinutuzumab (CLB + O) for First-Line (1L) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Primary Analysis of the Phase 3 GLOW Study. Oral Presentation - Late-Breaking Oral Session, EHA 2021, virtual edition, abstract LB1902.
14. Allan J et al. Primary Analysis of the Fixed-Duration Cohort from the Phase 2 Captivate Study of First-Line Ibrutinib + Venetoclax for Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. Oral Presentation - Clinical trials with targeted therapies in CLL, EHA 2021, virtual edition, abstract S147.

15. Levin M-D et al. MRD-Guides or Fixed 12 Cycles of Venetoclax Consolidation after Venetoclax plus Obinutuzumab Treatment in First-Line FCR Unfit Patients with CLL: Primary Endpoint Analysis of the HOVON 139/GIVE Trial. Oral Presentation - Clinical trials with targeted therapies in CLL, EHA 2021, virtual edition, abstract S149.
- Bildnachweis: „3d rendered medically accurate illustration of too many white blood cells due to leukemia“: © SciePro/Adobe Stock

Kongressnews in die Praxis übersetzt

# hematooncology.com

*hematooncology.com ist ein Internetangebot für Ärztinnen und Ärzte und bietet hochwertige Zusammenfassungen der wichtigsten hämatonkologischen Kongresse. Zahlen und Fakten werden von erfahrenen Experten für den ärztlichen Alltag interpretiert – mit echtem Mehrwert für Arzt und Patient.*

[www.hematooncology.com](http://www.hematooncology.com)

Internationale Kongresse bieten eine Flut an neuen Informationen, die den einzelnen Teilnehmer nicht selten überfordert. Auch kann nicht jeder selbst auf alle Kongresse fahren, man möchte aber dennoch zeitnah über aktuelle Entwicklungen informiert sein.

Ziel von hematooncology.com ist es, dem Leser einen leichten Zugang zu wichtigen Highlights von internationalen hämatonkologischen Kongressen in deutscher Sprache zu ermöglichen – übersichtlich strukturiert und praxisnah aufbereitet. Die theoretischen Ergebnisse der wissenschaftlichen Veranstaltungen werden sessionübergreifend und praxisnah in den aktuellen ärztlichen Alltag eingeordnet.

#### **Impressum**

medizinwelten-services GmbH  
Deckerstr. 39, 70372 Stuttgart  
Telefon: +49 711 217486-0  
E-Mail: [info@medizinwelten-services.com](mailto:info@medizinwelten-services.com)

*hematooncology.com* wird von mehreren Sponsoren unterstützt. Die Sponsoren werden für jeden Beitrag offengelegt. Weder die medizinwelten-services GmbH noch die Autoren unterliegen irgendwelchen Weisungen durch die Sponsoren. Insbesondere obliegt die Auswahl der Autoren der medizinwelten-services GmbH. Die Auswahl sowie die Inhalte der Beiträge obliegen den Autoren.

Mit freundlicher Unterstützung von

**abbvie**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG