

Hämatologie am Puls der Zeit: Was gibt es Neues in der CLL?

Expert:innen aus der Hämatonkologie diskutierten über neue Therapieoptionen bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL). Redaktion: Dr.ⁱⁿ Eva Eckelhart, Dr.ⁱⁿ Christine Rous

Neue Therapieformen im Vormarsch

Die CLL zählt zur häufigsten Leukämieform der westlichen Industrieländer (Inzidenz 4:100.000). Der klinische Verlauf der Erkrankung ist sehr heterogen.¹ „Mutations-Status und Zytogenetik spielen eine große Rolle“, erläuterte Priv.-Doz. Dr. Daniel Heintel (Klinik Wien-Ottakring). Hochrisikopatient:innen mit einer 17p-Deletion oder TP53-Mutation weisen eine schlechte Prognose auf, gefolgt von Patient:innen mit einer 11q-Deletion. Diese Patient:innen zeigen ein geringes Ansprechen auf eine Immunochemotherapie.^{2, 3} Neue Therapieansätze wie die Hemmung der Bruton Tyrosinkinase (BTK) oder des B-Zell Lymphom-2 Proteins (BCL-2) weisen eine überlegene Wirksamkeit gegenüber einer Standard-Immunochemotherapie auf.^{4–6} BTK-Inhibitoren stoppen gezielt das Wachstum maligner B-Zellen. Derzeit sind zwei BTK-Inhibitoren für die Behandlung von CLL-Patient:innen zugelassen: Ibrutinib und Acalabrutinib.^{7, 8} BCL-2-Inhibitoren wie Venetoclax ermöglichen die gezielte Induktion der Apoptose von Tumorzellen.⁸ „BTK-Inhibitoren stellen eine langfristige, zeitlich unbegrenzte Behandlung dar. BCL-2-Hemmer werden hingegen zeitlich begrenzt eingesetzt“, so der Experte.

BTK- und BCL-2-Inhibitoren: neue Kombination mit synergistischen Effekten

Der BTK-Inhibitor Ibrutinib mobilisiert CLL-Zellen aus Lymphknoten, Milz und Knochenmark ins periphere Blut, wo Venetoclax seine höchste Wirksamkeit zeigt. Somit entfaltet sich der synergistische Wirkmechanismus der beiden Substanzen einerseits durch Mobilisierung aus den protektiven Nischen und andererseits durch Induzierung der Apoptose in den Krebszellen im peripheren Blut (Abb. 1).⁹ Die Kombination von Ibrutinib und Venetoclax wurde in der Phase-III-Zulas-

sungsstudie GLOW überprüft und zeigte eine klare Überlegenheit gegenüber Chlorambucil + Obinutuzumab.¹⁰ Ibrutinib + Venetoclax erwies sich als signifikant überlegen hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) (HR = 0,216; 95 % KI = 0,131–0,357; $p < 0,001$) gegenüber dem Vergleichsarm. Das Risiko eines Tumor-Lyse-Syndroms war deutlich reduziert unter Ibrutinib + Venetoclax, da durch den Lead-in die Tumormasse reduziert wurde. „Wir können durch Zugabe von Venetoclax die Vorteile einer BTK-Therapie nutzen, ohne dass wir eine Dauertherapie brauchen“, so Heintel erfreut. Aktuell untersuchen mehrere Studien Ibrutinib + Venetoclax, auch hinsichtlich einer minimalen Rest-erkrankung (MRD-Daten). Erste Ergebnissen konnten bereits zeigen, dass die Kombination Ibrutinib + Venetoclax zu einer guten MRD-Negativität im Knochenmark führt, so der Experte.

Wiederherstellung normaler B-Zell-Level möglich

In der Phase-II-Studie CAPTIVATE wurden therapienaive CLL-Patient:innen unter 70 Jahren über eine zeitlich begrenzte Dauer hinweg mit Ibrutinib + Venetoclax therapiert. Das 3-Jahres-PFS betrug 88 % (95 %

KI = 82–92), das 3-Jahres-OS 98 % (95 % KI = 94–99) (Abb. 2).⁴ Ähnliche Raten wurden für Hochrisikopatient:innen beobachtet. Der synergistische Effekt beider Substanzen wurde bestätigt.¹¹ Nach einigen Monaten zeitlich begrenzter Therapie mit Ibrutinib + Venetoclax wurde ein B-Zell-Level erreicht, das mit jenem von gesunden Spendern vergleichbar ist (Abb. 3).¹¹ Bei Patient:innen, die nach einer Ibrutinib-Venetoclax-Therapie eine fortschreitende Erkrankung aufwiesen, konnten keine Hinweise auf Resistenzmutationen in den Genen BTK, PLCγ2 oder BCL-2 gefunden werden.¹² Dieses Ergebnis unterstützt die Möglichkeit aller weiteren Therapieoptionen in der Zweitlinientherapie. Ibrutinib + Venetoclax wurde von den Patient:innen gut toleriert und es sind keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zu den Einzelsubstanzen aufgetreten.

BCL-2/BTK-Kombinationstherapie bei CLL-Hochrisikopatient:innen

„Die Kombination Ibrutinib + Venetoclax stellt eine sehr gute Behandlungsoption bei CLL-Hochrisikopatient:innen dar“, so Priv.-Doz.ⁱⁿ DDr.ⁱⁿ Katharina Prochazka (MedUni Graz) und verwies auf die CAPTIVATE-Studie, in der Hochrisikopatient:innen miteingeschlossen waren. Es zeigte sich,

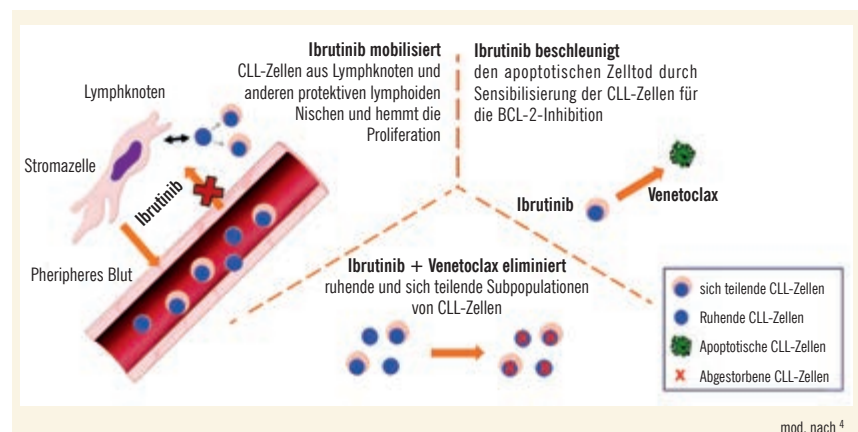


Abb. 1: Synergistische Wirkungsweise von Ibrutinib + Venetoclax

dass auch Hochrisikopatient:innen unter einer Behandlung mit Ibrutinib + Venetoclax von einem langen PFS profitierten, so die Expertin.

Nicht vorbehandelte CLL-Patient:innen (medianes Alter 72 Jahre) mit Komorbiditäten (CIRS Score > 6 oder Kreatinin-Clearance < 70 ml/min) erhielten in der CLL14-Studie entweder Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab oder Obinutuzumab mit Chlorambucil.¹³ Die Studie ergab einen PFS-Vorteil für Patient:innen unter Venetoclax + Obinutuzumab (NR vs. 36,4 Monate; HR = 0,35; 95 % KI = 0,26–0,46; p < 0,0001).¹⁴ Fünf Jahre nach der Randomisierung betrug die geschätzte OS-Rate 81,9 % in der Obinutuzumab + Venetoclax-Gruppe und 77,0 % im Kontrollarm (HR = 0,72; 95 % KI = 0,48–1,09; p = 0,12). „Welche Therapie bei Hochrisikopatient:innen am effektivsten ist, gilt es noch im Detail zu evaluieren“, so Prochazka, „derzeit laufen einige Studien dazu“. Beispielsweise untersucht die CLL17-Studie Ibrutinib im Vergleich zu Venetoclax + Obinutuzumab und Venetoclax + Ibrutinib bei Patient:innen aller Altersgruppen, inklusive Hochrisikopatient:innen. Derzeit stehen für CLL-Patient:innen (neben der nur noch in Ausnahmen zum Einsatz kommenden Immunochemotherapie) folgende Erstlinientherapien zu

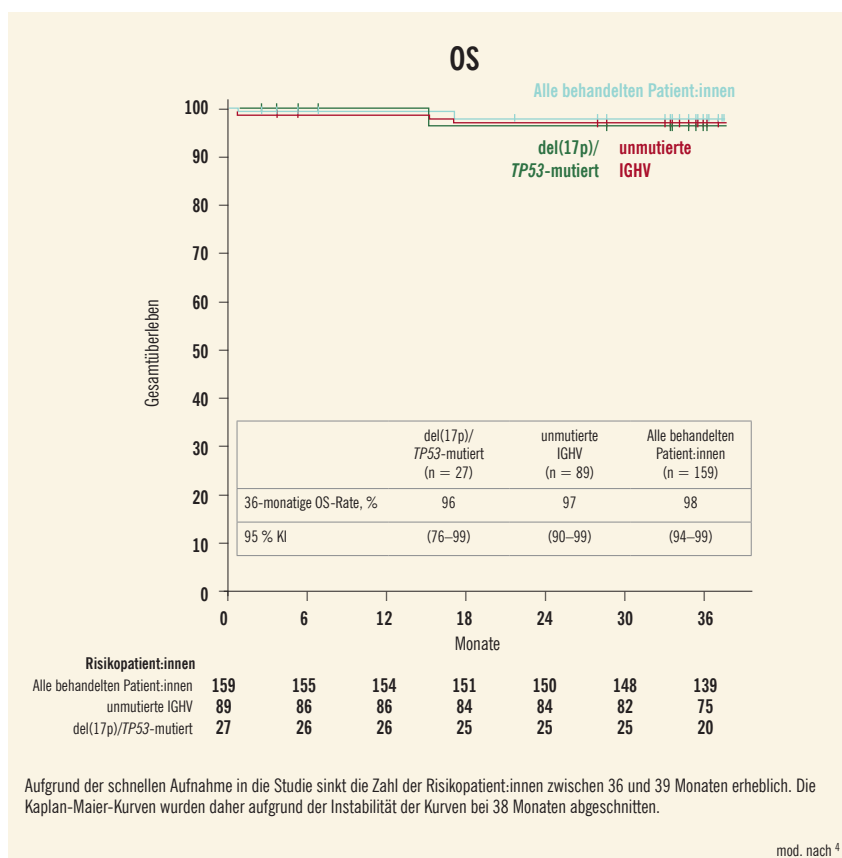


Abb. 2: Gesamtüberleben (OS) in der CAPTIVATE-Studie

Verfügung: I) eine langfristige BTK-Inhibition bis zur Progression, II) eine zeitlich begrenzte Therapie mit Venetoclax + Obinutuzumab sowie III) Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax. „Ziel ist es, unter Berücksichtigung von Risikofaktoren und Patientenpräferenz sowie Ko-

morbiditäten die geeignetste Therapie für jeden einzelnen Patienten zu finden“, so OA Dr. Manuel Orlinger (Ordensklinikum Linz). „Eine zeitlich begrenzte Therapie mit Ibrutinib + Venetoclax scheint neben der Möglichkeit einer komplett oralen und ambulanten Therapie auch eine Re-Therapie zu ermöglichen, zukünftige Studienupdates werden dazu noch wichtige Anhaltspunkte für die klinische Praxis liefern. Darüber hinaus weisen rezente Daten zu Ibrutinib + Venetoclax auf eine Wiederherstellung der Funktionen des Immunsystems bei MRD-Negativität nach Absetzen der Therapie hin“, so OA. Dr. Orlinger.

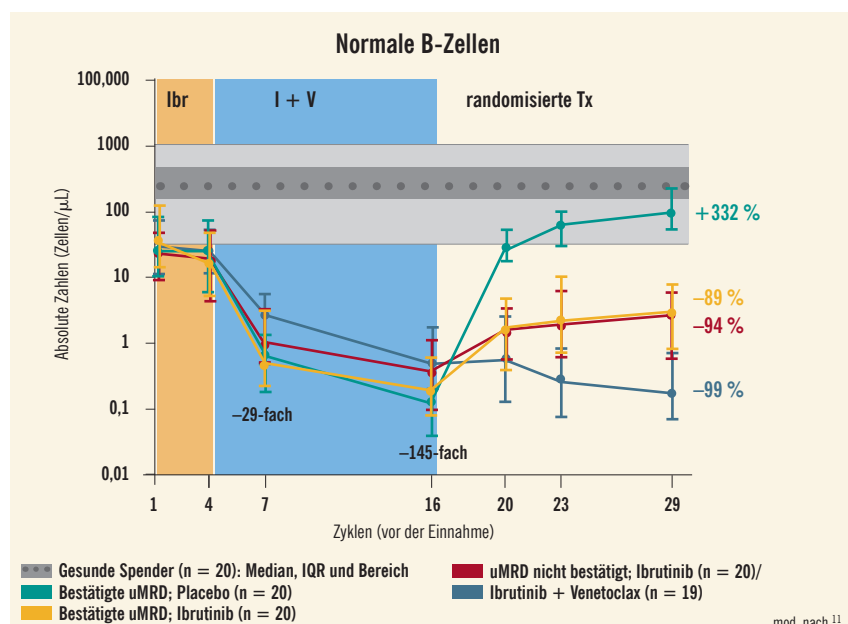


Abb. 3: Normalisierung gesunder B-Zellen nach Ibrutinib + Venetoclax-Therapie

- 1 Eichhorst B et al., *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl 6): vi50-4
- 2 Döhner H et al., *N Engl J Med* 2000; 343 (26): 1910-6
- 3 Hallek M et al., *Lancet* 2010; 376 (9747): 1164-74
- 4 Moreno C et al., *HemaSphere* 2022; 6: 567-8
- 5 Woyach JA et al., *N Engl J Med* 2018; 379 (26): 2517-28
- 6 Sharman JP et al., *Lancet* 2020; 395 (10232): 1278-91
- 7 Fachinformation Imbruvica. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imbruvica-epar-product-information_de.pdf. Last accessed 12.11.2022
- 8 Fachinformation Calquence. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_de.pdf. Last accessed 12.11.2022
- 9 Moreno C et al., *Lancet Oncol* 2019; 20 (1): 43-56
- 10 Kater AP et al., *NEJM Evidence* 2021; 1 (7): EVID0a2200006
- 11 Solman I et al., *EHA* 2022, Abstract S148
- 12 Tam CS et al., *Blood* 2022; 139 (22): 3274-88
- 13 Fischer K et al., *N Engl J Med* 2019; 380 (23): 2225-36
- 14 Al-Sawaf O et al., *EHA* 2022, Abstract S148