



Prof. Dr. med.
Markus G. Manz
Zürich



PD Dr. med.
Alexandre Theocharides
Zürich

Ausgewählte Studien aus der Hämato-Onkologie

vorgestellt und kommentiert von Prof. Markus G. Manz und PD Dr. Alexandre Theocharides
Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, Universitätsspital Zürich

Alexandre.Theocharides@usz.ch

Quelle: Jain N et al. Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. N Engl J Med 2019;380:2095-103.

Ibrutinib und Venetoclax zur First-Line Behandlung von CLL

Ibrutinib, ein Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase, und Venetoclax, ein Inhibitor des B-Zell-Lymphom 2 Proteins, sind für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) zugelassen.

Präklinische Untersuchungen haben eine potenziell synergistische Wirkung bei der Kombination beider Substanzen gezeigt.

In einer Investigator-initiierten Phase-2-Studie wurden bisher unbehandelte Hochrisikopatienten und ältere Patienten mit CLL mit einer Kombination von Ibrutinib und Venetoclax behandelt. Alle Patienten hatten mindestens eines der folgenden Merkmale: Chromosom 17p-Deletion, mutiertes TP53, Chromosom 11q Deletion, nicht mutiertes IGHV, oder ein Alter von 65 Jahren oder älter. Die Patienten erhielten eine Monotherapie mit Ibrutinib (420 mg einmal täglich) über 3 Zyklen, gefolgt von der Zugabe von Venetoclax (wöchentliche Dosisescalation auf 400 mg einmal täglich). Die kombinierte Therapie wurde für 24 Zyklen durchgeführt. Das Ansprechen wurde nach den Kriterien des International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia 2008 beurteilt. Die minimale Resterkrankung wurde mittels Mehrfarben-Durchflussszytometrie im Knochenmark analysiert (Empfindlichkeit, 10⁻⁴).

Insgesamt wurden 80 Patienten behandelt. Das mittlere Alter betrug 65 Jahre (Range, 26 bis 83). Insgesamt 30% der Patienten waren 70 Jahre alt oder älter. 92% der Patienten wiesen ein unmutiertes IGHV, eine TP53 Aberration oder eine Chromosom 11q Deletion auf. Mit der kombinierten Behandlung nahm der Anteil der Patienten, die eine komplette Remission erreichten (mit oder ohne normalem Blutbild) und eine Remission mit nicht nachweisbarer minimaler Restkrankheit über die Jahre zu.

Nach 12 Zyklen mit kombinierter Behandlung hatten 88% der Patienten eine komplette Remission oder eine komplette Remission mit inkompletter Regeneration des Blutbildes, und 61% hatten eine Remission mit nicht nachweisbarer minimaler Resterkrankung. Das Ansprechen wurde bei älteren Patienten und allen Hochrisiko-Subgruppen nachgewiesen. Drei Patienten wiesen im Labor ein Tumorlyse-Syndrom auf. Das Nebenwirkungsprofil war vergleichbar mit dem Nebenwirkungsprofil von Ibrutinib und Venetoclax.

Die Kombination von Venetoclax und Ibrutinib war in dieser Studie ein wirksames orales Regime zur Behandlung von Hochrisikopatienten und älteren Patienten mit CLL.

Kommentar

- ▶ In der letzten Ausgabe des Journal Watch haben wir über die Chemotherapie-freie Behandlung bei der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) mit Ibrutinib und Rituximab berichtet. Dabei wurde auch erwähnt, dass unter Ibrutinib komplette molekulare Remissionen selten beobachtet werden und eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit eine solche zu erreichen durch die Zugabe von Venetoclax erhöht werden könnte. In der vorgestellten Phase 2 Studie wird genau diese Kombination bei älteren (>65 Jahre) und/oder Hochrisikopatienten in der Erstlinienbehandlung untersucht.
- ▶ Die Gabe von Venetoclax ist mit einer hohen Inzidenz von Tumorlyse assoziiert. Entsprechend wurde in dieser Studie bewusst mit einer Ibrutinib-Monotherapie gestartet, bevor nach 3 Zyklen Venetoclax dazugegeben wurde. In der Tat wurde das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms (TLS) durch die Ibrutinib-Vorbehandlung um 80% (Hochrisikopatienten), bzw. 48% (Mittelrisikopatienten) gesenkt. Insgesamt wurde ein laborchemisches TLS bei nur 3 Patienten dokumentiert, ein klinisch manifestes TLS wurde nicht beobachtet.
- ▶ Die Inzidenz von Grad 3 oder 4 Neutropenie war nicht höher als in publizierten Venetoclax-Monotherapie-Studien (Roberts et al., N Engl J Med 2016; 374: 311-22). Insgesamt scheint es keine additive Toxizität beider Therapien zu geben.
- ▶ Fast alle Patienten erreichten nach 12 Zyklen mit der Kombinationstherapie eine komplette Remission, >60% erreichten eine MRD-Negativität. Das ist deutlich besser als die für die jeweilige Monotherapie publizierten Daten. Das scheint auch besser als die publizierten Daten zu Chemoimmuntherapien bei der CLL FCR, BR) (Eichhorst et al., Lancet Oncol 2016; 17: 928-42). Es ist davon auszugehen, dass das Erreichen der MRD-Negativität auf die Venetoclax-Gabe, bzw. die kombinierte Therapie zurückzuführen ist, da dieses Ziel unter Ibrutinib-Monotherapie selten erreicht wird (O'Brien et al., Lancet Oncol 2016; 17: 1409-18). Interessanterweise wird in dieser Arbeit keine Kaplan-Meier-Kurve gezeigt. Eine MRD-Negativität wird wahrscheinlich mit einem langen Progressionsfreien Überleben nach dem Absetzen der Therapie korrelieren.

- Längere Beobachtungszeiten werden auch zeigen, ob das Absetzen der Therapie nach 24 Zyklen in dieser Studie sicher ist, oder ob länger therapiert werden sollte. Verschiedene Studien untersuchen aktuell die optimale Dauer einer solchen Kombinationstherapie. Möglicherweise könnte diese Kombination auch zur langfristigen Eradikation des CLL-Klons (= Heilung) führen.
- Offen bleibt, ob eine Therapie dauerhaft durchgeführt werden kann und was der Einfluss auf Langzeitüberleben und Gesamttoxizität sein wird. Ebenso wird geklärt werden müssen, ob andere Kombinationstherapien (z.B. mit einem anderen BTK-Inhibitor)

- bei Patientensubgruppen, die z.B. keine MRD-Negativität erreichen, wirksamer sein könnten. Umgekehrt könnten Patienten mit einer CLL mit niedrigem Risiko bereits nach einer kürzeren Therapiedauer eine MRD-Negativität erreichen.
- Das Zeitalter der chemotherapiefreien Behandlung ist bei der CLL also definitiv erreicht. Wie bei der chronischen myeloischen Leukämie, wird auch hier in Zukunft diskutiert werden, ob die hohen Kosten einer solchen Therapie längerfristig auch zur Kostenreduktion führen können: CLL-Patienten werden möglicherweise nach dem Absetzen lange ohne Therapie auskommen.

Quelle: Noopur Raje et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2019;380:1726-37.

Anti-BCMA CAR T-Cell Therapie mit bb2121 bei rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom

Präklinische Studien deuten darauf hin, dass bb2121, eine chimäre (CAR) T-Zellenantigenrezeptor-Therapie, die das B-Zell-Maturationsantigen (BCMA) als Ziel hat, Potenzial für die Behandlung des Multiplen Myeloms hat.

In der vorliegenden Phase-1-Studie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Plasmazellmyelom, wurde bb2121 als eine einmalige Infusion von 50×10^6 , 150×10^6 , 150×10^6 , 450×10^6 verabreicht oder 800×10^6 CAR-positive (CAR+) T-Zellen in der Dosis-skalationsphase und 150×10^6 bis 450×10^6 CAR+ T-Zellen in der Expansionsphase verabreicht. Die Patienten hatten mindestens drei frühere Therapielinien, einschliesslich eines Proteasom-Inhibitors und eines Immunmodulators erhalten oder waren gegenüber beiden Wirkstoffklassen refraktär. Der primäre Endpunkt war die Sicherheit.

Es wird über die Ergebnisse der ersten 33 aufeinanderfolgenden Patienten, die eine bb2121-Infusion erhielten, berichtet. Der Daten-Stichtag lag 6,2 Monate nach dem letzten Infusionsdatum. Hämatologische Nebenwirkungen waren die häufigsten Grad 3 Ereignisse oder höher, einschliesslich Neutropenie (bei 85% der Patienten), Leukopenie (bei 58%), Anämie (bei 45%) und Throm-

bozytopenie (bei 45%). Insgesamt 25 Patienten (76%) hatten ein Zytokin-Freisetzungssyndrom, von Grad 1 oder 2 bei 23 Patienten (70%) und Grad 3 bei 2 Patienten (6%). Neurologische Nebenwirkungen traten bei 14 Patienten (42%) auf und waren bei 13 Patienten (39%) von Grad 1 oder 2. Ein Patient (3%) hatte eine reversible neurologisch toxische Nebenwirkung Grad 4. Die objektive Ansprechrate betrug 85%, darunter waren 15 Patienten (45%) mit einer kompletten Remission. Sechs der 15 Patienten, die eine komplette Remission erreichten, erlitten ein Rezidiv. Das mediane progressionsfreie Überleben war 11,8 Monate (95% Konfidenzintervall, 6,2 bis 17,8). Alle 16 Patienten, die ein Ansprechen zeigten (partielle Remission oder besser) und die auf minimale Resterkrankung (MRD) untersucht werden konnten, hatten einen MRD-negativen Status ($\leq 10^{-4}$ nukleierte Zellen). CAR-T-Zellenexpansion war mit Ansprechen verbunden, und CAR-T-Zellen persistierten bis zu einem Jahr nach der Infusion.

Zusammenfassend wird über das initiale Toxizitätsprofil einer BCMA-gerichteten zellulären Immuntherapie für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Plasmazellmyelom berichtet. Antitumoraktivität wurde dokumentiert.

Kommentar

- In der Schweiz ist seit neustem die Therapie mit sogenannten Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Zellen bei therapierefraktärer akuter lymphatischer Leukämie und refraktärem diffusem grosszelligen B-Zell Lymphom zugelassen.
- Hier wird in einer Phase 1 Studie über den Einsatz von CAR T-Zellen bei 33 Patienten mit refraktärem und/oder rezidiviertem Plasmazellmyelom (mindestens 3 Vortherapien) berichtet. Davor war bereits eine ähnliche Studie bei 16 Patienten publiziert worden (Brudno et al., *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 22 (August 1 2018) 2267-2280). Dabei unterscheiden sich die CAR T-Zell Konstrukte in beiden Stu-

dien im Wesentlichen in der kostimulierenden Domäne. In dieser Studie erfolgt die Kostimulation über 4-1BB, in der früheren Studie über CD28.

- Das B-cell Maturation Antigen (BCMA) wurde als Angriffsziel für die CAR T-Zellen ausgewählt, da es vorwiegend auf Plasmazellen (gesund und neoplastisch) exprimiert wird. BCMA wird während der Plasmazell-Differenzierung induziert. Die Bindung von Zytokinen wie BAFF an BCMA trägt zum Langzeitüberleben von Plasmazellen bei.
- Die Produktion der CAR T-Zellen war bei allen Patienten erfolgreich.

- ▶ 27% der Patienten litten an einer extramedullären Erkrankung und 45% hatten eine Hochrisiko-Zytogenetik. Im Median hatten die Patienten 7 Vortherapien. Fast 80% der Patienten erhielten vor der CAR T-Zelltherapie Bortezomib, Carfilzomib, Lenalidomide, Pomalidomid und Daratumumab(!).
- ▶ Obwohl diese Studie und die Studie von Brudno et al. aufgrund des kleinen Patientekollektivs schwierig zu vergleichen sind, kann festgehalten werden, dass das Ansprechen auf die BCMA CAR T-Zelltherapie ähnlich war (85% vs. 81%).
- ▶ Der wesentliche Unterschied liegt jedoch bei den nicht-hämatischen Nebenwirkungen. Schwere nicht-hämatische Nebenwirkungen waren in der aktuellen Studie insgesamt selten. Ca. 3/4 der Patienten erlitten eine sogenannte Cytokine Release Syndrome (CRS), welches in den meisten Fällen jedoch mild war (Grad 1-2). In der oben erwähnten Studie von Brudno et al. erlitten 38% der Patienten ein schweres CNS. Der Unterschied hängt möglicherweise mit der Kostimulation (siehe oben) zusammen. Auch im Vergleich zu den Studien bei Lymphom-Patienten scheinen die schweren nicht-hämatischen Nebenwirkungen in dieser Studie niedriger zu sein. Interessanterweise war die Neurotoxizität in beiden BCMA-Studien mild.
- ▶ Ein weitere wichtige Beobachtung liefert diese Studie bzgl. minimaler Resterkrankung (MRD), welche unabhängig vom

Ansprechen untersucht wurde. Dabei erreichten alle Patienten (100%) mit einem partiellen Ansprechen oder besser eine MRD-Negativität bei Sensitivität 10^{-4} (bei Sensitivität 10^{-6} erreichten nur 3 Patienten eine MRD-Negativität). Das ist deutlich höher als mit anderen (medikamentösen) Therapieansätzen bei der gleichen Patientenpopulation. Bei 6 Patienten mit MRD-Negativität kam es jedoch im Verlauf zur Krankheitsprogression. Dies könnte mit der klonalen Evolution der Erkrankung zusammenhängen oder der Expansion von sehr kleinen Myelomklonen, welche je nach MRD-Sensitivität nicht detektiert wurden.

- ▶ Diese Studie zeigt also vielversprechende Resultate mit einem vertretbaren Risikoprofil bei stark vorbehandelten Patienten mit Plasmazellmyelom. Auch hier werden längere Beobachtungszeiten zeigen, welche Patienten Langzeitremissionen erreichen können und welche eine weitere Therapie benötigen. Es kann davon ausgegangen werden, dass das Ansprechen auf die Therapie nicht als alleiniger Parameter für die Voraussage von Langzeitremissionen reichen wird. Parameter wie die Expansion der CAR T-Zellen in vivo, die Konzentration der CAR T-Zellen im Blut und die Dauer der CAR T-Zell-Detektion nach der Infusion könnten hierfür möglicherweise auch beigezogen werden.

Die Kongresszeitungen vom medinfo Verlag
 der Fachzeitschriften **info@onkologie** und **info@gynäkologie** –
 als Beilagen in unseren Fortbildungszeitschriften

