



63rd ASH Annual Meeting

Congress News – Part 1

News & Views on CLL, AML & MDS

11.– 14. Dezember 2021

Die Beiträge dieses Kongress- News- letters wurden von den jeweiligen Autoren/Kommentatoren angefertigt und spiegeln ihre Meinung wider. Diese muss nicht mit der Meinung von AbbVie übereinstimmen. AbbVie hat keinen Einfluss auf die Auswahl und den Inhalt des Newsletters genommen. Die Beiträge können Daten zu sich in klinischen Studien befindlichen und derzeit nicht zugelassenen Wirkstoffen bzw. Daten zum Einsatz von zugelassenen Wirkstoffen ausserhalb der zugelassenen Indikation enthalten.

Eine randomisierte Phase III Studie mit Venetoclax-basierten, zeitlich-limitierten Kombinationsbehandlungen (RVe, GVe, GIVe, Vs Standard-Chemoimmunotherapie (CIT: FCR/BR) für die Erstlinienbehandlung von fitten CLL Patienten: Erste Analyse des primären Co-Endpunktes aus der Studie der internationalen Arbeitsgruppe GAIA (CLL13)

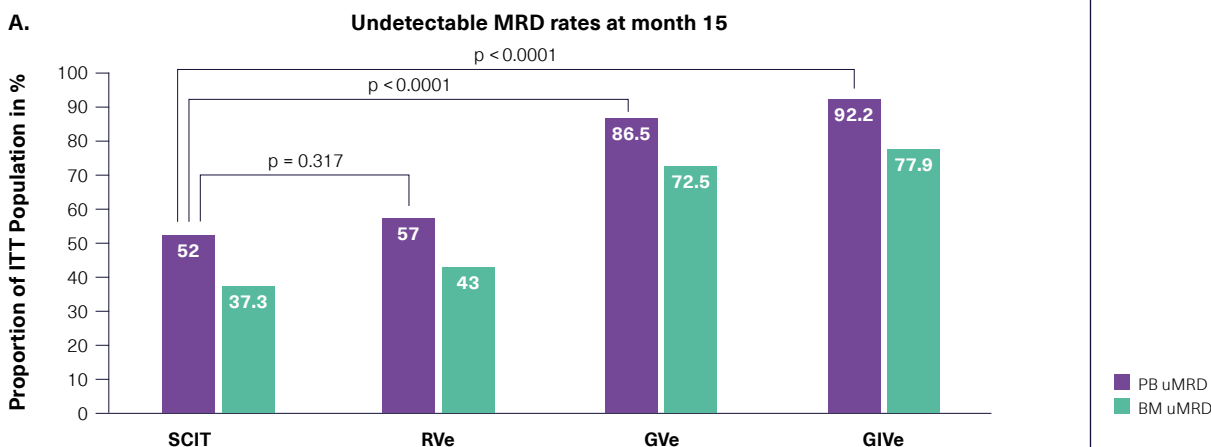
Hintergrund und Zielsetzung

Für fitte CLL-Patienten stellt die kontinuierliche Gabe eines BTK-Inhibitors gegenüber einer Chemo-Immunotherapie zunehmend der neue Therapiestandard in der ersten Behandlungslinie dar. Dies insbesondere auch bei Patienten mit Hochrisikomerkmale. Entsprechende Daten zu modernen, zeitlich limitierten Therapiekonzepten hat die CLL14-Studie für eine Kombination von Obinutuzumab/Venetoclax bei älteren («unfiten») Patienten gezeigt. Die GAIA-resp. CLL13-Studie hat nun die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Venetoclax in Kombination mit verschiedenen CD20-Antikörpern bei «fiten» Patienten ohne Hochrisikomerkmale untersucht, wobei im dritten investigativen Arm zusätzlich Ibrutinib eingesetzt wurde. Verglichen wurde mit klassischer Chemo-Immunotherapie, wobei das FCR-Schema bei jüngeren und das R-Benda-Schema bei Patienten > 65 Jahre zum Einsatz gebracht wurde. Patienten mit TP53-Aberrationen waren grundsätzlich ausgeschlossen. Co-primärer Endpunkt war das PFS und das Erreichen eines uMRD nach 15 Monaten. Über letzteres wurde nun berichtet.


Ergebnisse

Zwischen Dezember 2016 und September 2019 wurden insgesamt 926 Patienten in die Studie eingeschlossen. Das mediane Alter lag bei 61 Jahren. Die Mehrheit der Patienten hatte ein Binet-Stadium B (37,8%) resp. C (35,6%), währendem bei gut der Hälfte der Probanden (56%) ein unmutierter IgVH-Status vorlag. Die Randomisierung erfolgte 1:1:1:1 in CIT (Chemo-Immunotherapie), RVe (Rituximab-Venetoclax), GVe (Obinutuzumab-Venetoclax) und GIVe (Obinutuzumab-Ibrutinib-Venetoclax). Das mediane Follow Up lag bei knapp 28 Monaten. Nach 15 Monaten hatten 86,5% im GVe-Arm gegenüber lediglich 52% im CIT-Arm (FCR-Schema) eine uMRD erreicht. Dieser Wert wurde von der Dreier-Kombination GIVe mit 92,2% noch übertroffen, währendem der Vorteil von RVe (57%) gegenüber CIT nicht signifikant war. Die Zahlen bei den älteren Patienten waren allgemein tiefer (R-Benda 37%, RVe 43,0%, GVe 72,5% und GIVe 77,9%). Die häufigsten schweren Nebenwirkungen (Grad 3–5) waren Neutropenie (50,5%), Thrombozytopenie (12,2%), Tumorlyse-Syndrom (7,5%), Infusions-assoziierte Reaktionen (7,2%), febrile Neutropenie (6,5%) und Pneumonie (5,3%). Sekundäre Malignome traten am häufigsten unter Chemo-Immunotherapie auf.

Figure 1. Comparison of uMRD rates by flow and treatment responses

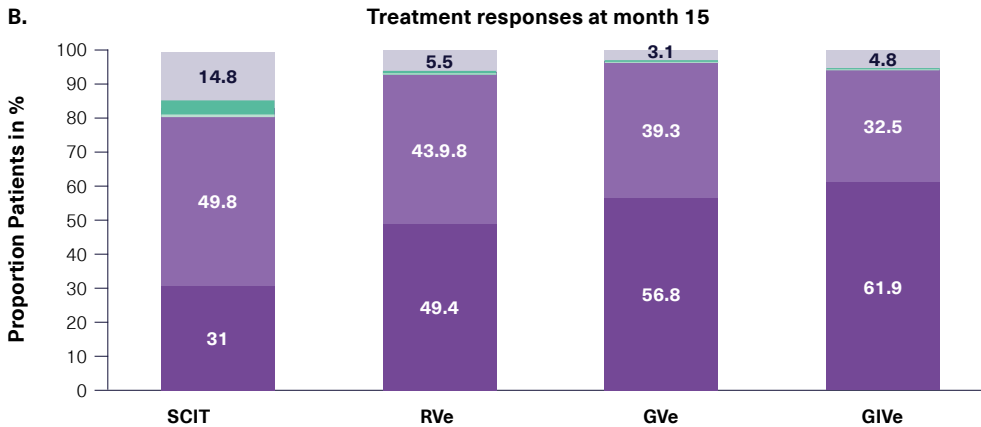


Link zum Original-Abstract:

Abstract 71 

Barbara Eichhorst, *et al.*

A Randomized Phase III Study of Venetoclax-Based Time-Limited Combination Treatments (RVe, GVe, GIVe) Vs Standard Chemoimmunotherapy (CIT: FCR/BR) in Frontline Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) of Fit Patients: First Co-Primary Endpoint Analysis of the International Intergroup GAIA (CLL13) Trial



CR/CRi
 PR
 SD
 PD
 Missing

CR: complete response
 CRi: complete response with incomplete bone marrow recovery
 PR: partial response
 PD: progressive disease
 SD: stable disease

Kommentar

Der Einsatz moderner Behandlungsansätze in der ersten Therapielinie bei CLL-Patienten ist zunehmend Standard und umfasst nicht nur Hochrisiko-Patienten. Eine Behandlung mit Venetoclax ist potentiell hochwirksam und in aller Regel zeitlich begrenzt. Das Erreichen eines tiefen Ansprechens (uMRD) ist prognostisch günstig und gilt heute zumindest als prädiktiver Faktor für ein langes, progressions-freies Intervall. Daten aus der CLL14-Studie haben uns für die Kombination von Venetoclax mit einem modernen CD20-Antikörper überzeugende Resultate für überwiegend ältere Patienten mit dem Einsatz einer Chemotherapie-freien Behandlungsstrategie gezeigt. Die nun vorliegenden, ersten Ergebnisse der CLL13/GAIA-Studie zeigen ebenfalls überzeugende Daten für ein jüngeres Patientenkollektiv ohne besondere Risikofaktoren. Wenig überraschend konnte mit der 3er-Kombination aus BTK-Inhibitor, CD20-AK und Venetoclax nach 15 Monaten das tiefste Ansprechen erreicht werden (uMRD > 90%). Inwieweit sich diese Ergebnisse im Verlaufe in einem nachhaltig verlängerten PFS abbilden wird uns das weitere Follow-up zeigen. Idealerweise erreichen wir ein möglichst persistentes, krankheitsfreies Intervall ohne Einsatz einer Dauermedikation. Gerade hiervon könnten jüngere und aktive Patienten mit guter Lebensqualität relevant profitieren. Andererseits sehen wir, dass Rituximab zumindest in diesem Kontext nicht der ideale CD20-AK in Kombination mit Venetoclax zu sein scheint, zumal die Resultate bzgl. uMRD im Vergleich zur klassischen Chemo-Immunotherapie statistisch nicht signifikant waren. Grundsätzlich kann ebenfalls festgehalten werden, dass in der CLL13-Studie keine neuen, relevanten Sicherheitsbedenken festgestellt wurden und insbesondere das Auftreten von sekundären Malignomen unter Chemo-Immunotherapie häufiger war.

Die Autoren empfehlen auch

Daratumumab (DARA) Plus Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone (RVd) in Patients (Pts) with Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of Griffin after 24 Months of Maintenance: Schon RVd war/ist eine überzeugende Induktionstherapie bei ASCT-geeigneten Patienten. Durch die Zugabe von Dara können diese Ergebnisse nochmals deutlich verbessert werden, wie nun diese 24-Monate-Daten bestätigen.

Final Overall Survival Results from BELLINI, a Phase 3 Study of Venetoclax or Placebo in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Durch den zunehmenden Einsatz der modernen Myelom-Medikationen in frühen Therapielinien entsteht ein «unmet need» für konventionelle Behandlungsstrategien ausserhalb von CART o.ä. in späteren Behandlungslinien. Venetoclax zeigt sich hier als effektiver Kombinationspartner und Therapieoption.



Dr. med. Philippe von Burg

Facharzt für Onkologie
und Innere Medizin
Onkologie-Praxis Solothurn AG

Zanubrutinib in Kombination mit Venetoclax für Patienten mit therapienaiver (TN) chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) oder kleinzelligem lymphatischem Lymphom (SLL) mit del(17p): Frühe Ergebnisse aus Arm D der SEQUOIA (BGB-3111-304)-Studie

Hintergrund und Zielsetzung

Zanubrutinib ist ein selektiver Bruton-Tyrosinkinase-(BTK)-Inhibitor der nächsten Generation, welcher eine hohe Spezifität für BTK aufweist und Off-Target-Effekte minimiert. Bereits vorliegende Daten aus Arm C der SEQUOIA-Studie deuteten darauf hin, dass die Zanubrutinib-Monotherapie bei CLL/SLL-Patienten mit del(17p) wirksam (18-monatiges progressionsfreies Überleben: 90,6 %) und gut verträglich ist. Aktuell präsentiert werden die Resultate aus Arm D der Studie, welche die Ergebnisse für Patienten mit TN del(17p) CLL/SLL unter Zanubrutinib in Kombination mit Venetoclax zeigen. Die Patienten in Arm D wurden mit Zanubrutinib (160 mg bid) für 3 Monate, gefolgt von Zanubrutinib (gleiche Dosierung) plus Venetoclax (Ramp-up-Zyklus gefolgt von 400 mg einmal täglich) über 12–24 Zyklen behandelt. Mögliche Endpunkte waren Progression, inakzeptable Toxizität oder Erreichen einer uMRD.

Ergebnisse


Beim Cutoff im Juni dieses Jahres waren 35 von 80 geplanten Patienten in Arm D mit del(17p) eingeschlossen. Das mediane Follow-up betrug 9,7 Monate. 94,3% dieser Patienten hatten Hochrisiko-Merkmale einschliesslich Binet-Stadium C (51,5%), Bulk Disease ≥ 5 cm (42,9%), unmutierter IgVH-Status (85,3%, n = 34), del(17p) (81,5%) oder ein erhöhtes $\beta 2$ -Mikroglobulin (71,4%). 3 Monate nach Beginn der Behandlung mit Zanubrutinib betrug die Gesamtansprechrate 96,8% (bei 30/31 Patienten; 3 weitere Patienten widerrufen die Teilnahme und 1 Patient starb frühzeitig an einem Lungenkarzinom). Unerwünschte Ereignisse und schwerwiegende UE traten bei 29 Patienten (82,9%) bzw. 4 Patienten (11,4%) auf. Zu den häufigen ($\geq 10\%$) Nebenwirkungen gehörten Diarrhö (n = 5), Neutropenie (n = 5), Müdigkeit (n = 4), Übelkeit (n = 4) und Petechien (n = 4). Dreizehn Patienten (37,1%) hatten UE vom Grad ≥ 3 ; am häufigsten Neutropenie (n = 4) und Durchfall (n = 2). Ein Tumorlysesyndrom (TLS) trat bei keinem der Patienten auf.

Table 1. Preliminary Summary of Safety and Efficacy

Safety	
	TN del(17p) CLL/SLL (n=35)
Median follow-up, mo (range)	9.72 (4.53–16.36)
Any AE, n (%)	29 (83.9)
Grade ≥ 3 AE, n (%)	13 (37.1)
Serious AE, n (%)	4 (11.4)
Treatment discontinuation due to AE, n (%)	1 (2.9)
Total AE, n (%)	1 (2.9)

Efficacy (Best Response)	
	TN del(17p) CLL/SLL (n=31)
Median follow-up, mo (range)	11.2 (3.0–18.5)
ORR (CR/CRI, PR, or PR-L), n (%) [95% CI]	30 (96.8) [69.7–95.2]
CR/CRI	4 (12.9)
PR	22 (71.0)
PR-L	4 (12.9)
SD	1 (3.2)
PD	0 (0)

Link zum Original-Abstract:

Abstract 67 

Alessandra Tedeschi, *et al.*

Zanubrutinib in Combination with Venetoclax for Patients with Treatment-Naïve (TN) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) with del(17p): Early Results from Arm D of the SEQUOIA (BGB-3111-304) Trial

AE: adverse event
 CLL: chronic lymphocytic leukemia
 CR: complete response
 CRI: CR with incomplete hematological recovery
 ORR: overall response rate
 PD: progressive disease
 PR: partial response
 PR-L: PR with lymphocytosis
 SD: stable disease
 SLL: small lymphocytic lymphoma
 TN: treatment-naïve

Kommentar

SEQUOIA ist eine offene, globale und multizentrische Phase-3-Studie. Geplant ist der Einschluss von insgesamt 700 Therapie-naiven Patienten. Die Studie umfasst 3 Kohorten mit CLL/SLL-Patienten. Kohorte 1 vergleicht die Effektivität von Zanubrutinib gegenüber Bendamustin/Rituximab, währenddem in Kohorte 2 Zanubrutinib bei Hochrisikopatienten mit del(17p) respektive TP53-Mutation eingeschlossen wurden, welche zuvor von Kohorte 1 ausgeschlossen waren. Schliesslich werden in Kohorte 3 weiterhin Hochrisikopatienten eingeschlossen und erhalten entweder Zanubrutinib als Monotherapie (Arm C) oder in einer Kombination mit Venetoclax (Arm D). Am ASH 2020 war bereits über die Resultate der Kohorte 2 berichtet worden (Brown J *et al.*, Abstract 1306, 62nd ASH 2020). Das PFS für Patienten mit del(17p) lag nach 18 Monaten bei 90,6%. Aktuell gezeigt werden die ersten, hochinteressanten Resultate aus der Kohorte 3 mit dem Zanubrutinib/Venetoclax-Kombinations-Arm D. Hierbei im Vordergrund stehen primär die Sicherheitsanalysen dieser potentiell hochwirksamen Kombination. Sicherlich beeindruckend ist der Umstand, dass nach einer Beobachtungszeit von knapp 10 Monaten und dem Einschluss respektive Therapiebeginn bei gut 30 Patienten kein Tumorlyse-Syndrom aufgetreten ist. Häufig beobachtete, unerwünschte Nebenwirkungen der Kombinationstherapie waren u.a. Diarrhoe und Neutropenie, wobei bis anhin keine neuen oder aggravierten Sicherheitssignale auftraten. Ebenfalls positiv zu erwähnen ist, dass in einer ersten Wirksamkeitsanalyse nach 3 Monaten bereits eine Gesamtansprechrate von 96,7% konstatiert werden konnte. Zusammenfassend legen die ersten Analysen aus Arm D nahe, dass die Kombination von Zanubrutinib und Venetoclax bei Hochrisiko-CLL/SLL-Patienten hochwirksam ist und keine neuen Sicherheitsbedenken generiert.



Dr. med. Philippe von Burg

Facharzt für Onkologie
und Innere Medizin
Onkologie-Praxis Solothurn AG

Erstlinientherapie der Chronisch Lymphatischen Leukämie mit Ibrutinib (Ibr) plus Venetoclax (Ven): 2 Jahres Post-Randomisierung «disease-free survival» (DFS): Ergebnisse der «minimal residual disease» (MRD) Kohorte der Phase 2 Captivate Studie

MRD-Negativität bleibt auch 2 Jahre nach einer auf 12 Zyklen begrenzten CLL Erstlinientherapie mit Ibrutinib und Venetoclax trotz Hoch-Risiko Merkmalen erhalten

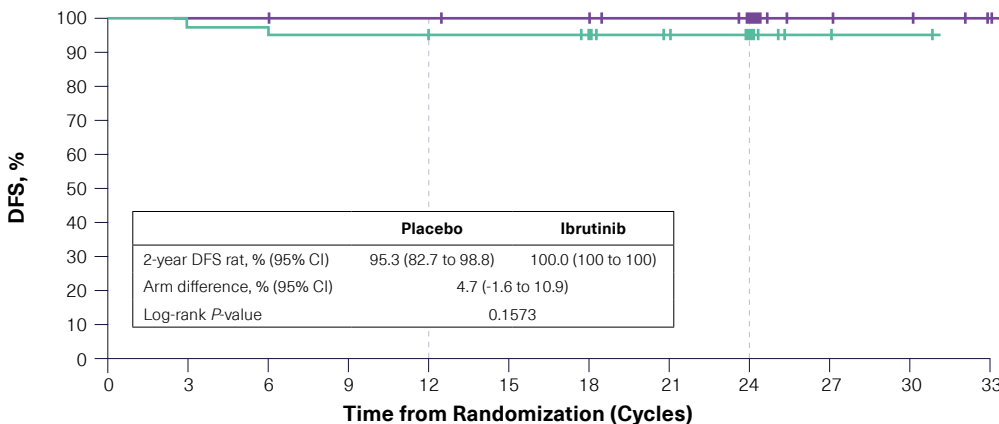
Hintergrund und Zielsetzung

Die Monotherapie mit dem Bruton Kinase Inhibitor (BTKi) Ibrutinib (Ibr) ist der etablierte Therapiestandard in der Erstlinienbehandlung der CLL. Die Kombinationstherapie von Ibr mit dem Pro-Apoptosemedikament Venetoclax (Ven) ist auch in der Erstlinientherapie von CLL Patienten mit Hoch-Risiko Merkmalen erfolgreich (NEJM, 2019; 380:2095-2103; EHA, 2021, LB1902). In der CLL Erstlinienbehandlung der Phase II Captivate Studie (ASH, 2020, #123) erhielten die Patienten, die grossenteils Hoch-Risiko Merkmale aufwiesen (IgHV unmutiert 60%, del17p/TP53mut 20%, komplexer Karyotyp 19%, del 11q 17%) zunächst 3 Zyklen Ibr Monotherapie (420 mg/d po) gefolgt von einer Kombinationstherapie über 12 Zyklen mit zusätzlichem Ven (400 mg/d po nach «ramp up»). MRD- Patienten wurden dann 1:1 randomisiert Plazebo, n = 43, vs Ibr, n = 43 («double blind»). MRD+ Patienten Ibr wurden 1:1 randomisiert Ibr, n = 31, vs Ibr+Ven, n = 32 («open label»).

Ergebnisse

Für die MRD-Patienten änderte sich das progressionsfreie Überleben (PFS, definiert als offene Progression der CLL oder auch MRD Rezidiv) im zweiten Jahr gegenüber dem ersten Jahr (ASH, 2020, #123) nach Randomisierung absolut nicht (95%/100% Plazebo vs Ibr, p = 0,1573; geschätzte 36 Monate PFS 95%/100%; Fig. 1), in beiden Kohorten konnte zudem eine Zunahme der CR/CRi beobachtet werden (Fig. 2). Auch die MRD+ Patienten verzeichneten unter der fortlaufenden Behandlung eine weitere Zunahme der CR/CRi, wobei diese aber unter einer Therapie mit Ibr+Ven deutlicher ausfiel als unter der Monotherapie mit Ibr (Fig.2). Vor allem aber erreichten die Patienten unter der fortgesetzten Therapie mit Ibr+Ven weitaus häufiger eine sekundäre MRD (Fig. 2).

Figure 1. DFS by Treatment in the Confirmed uMDR Group



Patients at Risk

Ibrutinib	43	43	43	42	42	41	41	34	34	5		
Placebo	43	43	42	41	41	40	36	28	22	2	1	0

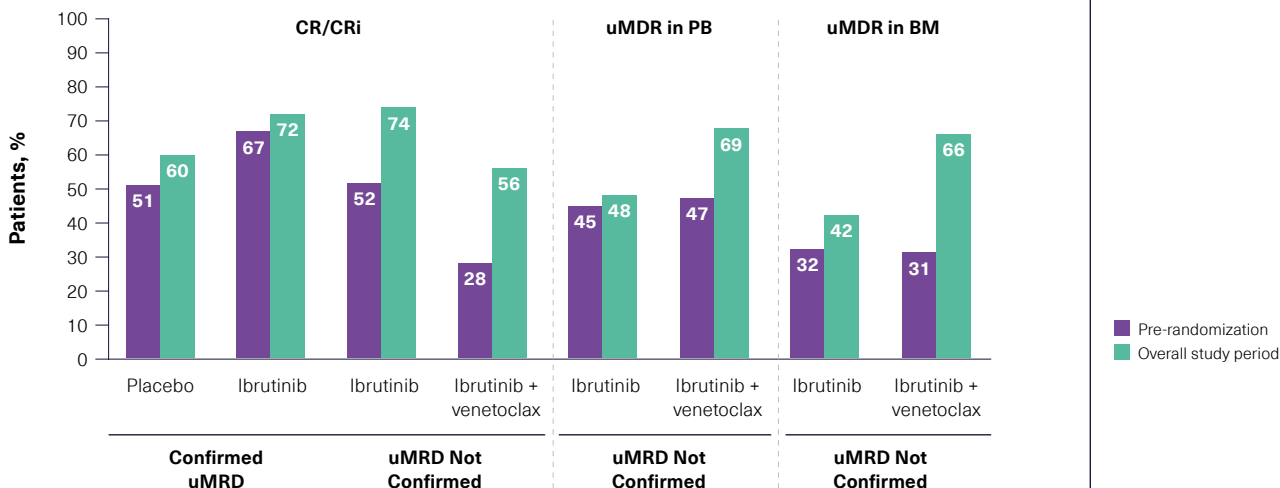
Link zum Original-Abstract:

Abstract 68

Paolo Ghia, *et al.*

First-Line Treatment with Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven) for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): 2-Year Post-Randomization Disease-Free Survival (DFS) Results from the Minimal Residual Disease (MRD) Cohort of the Phase 2 Captivate Study

Figure 2. Change in Best Responses Rates Post-randomization



Kommentar

Mit dem Vorbehalt, dass es sich hier um eine Phase II Studie handelt und OS Daten zu dem jetzigen Zeitpunkt wenig sinnvoll sind und daher PFS und MRD als prädiktive Marker das Urteil prägen, zeigt die Studie, dass eine zeitlich begrenzte Ibr/Ven Kombinationstherapie in der Erstlinienhandlung der CLL sicher und effektiv ist. Gestützt werden diese Daten durch die Ergebnisse einer Studie an Hoch-Risiko R/R CLL Patienten, die ebenfalls zeitlich begrenzt effektiv und sicher mit Ibr/Ven behandelt wurden (ASH 2021, #69). Etwas zu denken geben jedoch die Ergebnisse einer Studie, in der Patienten mit einem ähnlichen Risikoprofil wie in der hier vorliegenden Studie ebenfalls zeitlich limitiert aber über 24 Monate mit Ibr/Ven behandelt wurden. Schon 6 Monate nach Abschluss der Therapie kam es zu den ersten MRD Rezidiven (ASH2021, #3720). In diesem Zusammenhang könnte eine «high sensitivity» hsMRD5 ($<10^{-5}$) /MRD6 ($<10^{-6}$) unter Umständen helfen, die rezidiv-gefährdeten Patienten frühzeitig zu erkennen (ASH 2021, #70; ASH 2021, #72).

Es sei noch erwähnt, dass das in dieser Studie realisierte Konzept einer initialen Monotherapie mit Ibr im Sinne eines «debulking» das Problem des Ven-assoziierten Tumorsyndroms löst und damit auch den Therapiebeginn im «out-patient» Setting möglich macht.

Eine wichtige Beobachtung bezüglich der allgemeinen Beurteilung dieser Art von Therapien erscheint mir, dass es in der vorliegenden Studie auch nach Ende der Therapie noch zu einer Zunahme der CR/CRI kam.

MRD+ Patienten profitieren von einer fortgesetzten Therapie, wenn man MRD und CR/CRI als prognostische Marker für den Therapieerfolg voraussetzt und akzeptiert, wobei Ibr/Ven effektiver war als die Ibr Monotherapie.

Ist mit Ibr/Ven nun ein neuer Therapiestandard gesetzt für die Erstlinienbehandlung der CLL? Einerseits ja, da die Kombinationstherapie Ibr/Ven der Monotherapie mit Ibr überlegen sein dürfte, auch wenn dies noch in Phase III Studien belegt werden muss. Andererseits stellt sich die Frage nach anderen, unter Umständen besseren Therapiekombinationen. Sollte das Ibrutinib nicht durch BTKi ersetzt werden, die weniger Nebenwirkungen zeigen (Acalabrutinib, J. Clin Oncol. 2021; 39:3441-52) und effektiver sind (Zanubrutinib, EHA, 2021, LB1900)? «High sensitivity» MRD Daten weisen zudem daraufhin, dass mit Kombinationstherapien, in die Obinutuzumab eingeschlossen war, tiefere Remissionen erreicht werden konnten (ASH 2021; #72), so dass sich durchaus auch die Frage nach einer Dreierkombination stellt.

Unabhängig davon ist es offen, wie in Zukunft Rezidive nach einer Erstlinien-therapie, in der unsere schärfsten Waffen schon eingesetzt wurden, behandelt werden sollen. Wiederholt man einfach die Erstlinientherapie (ASH 2021, #69)? Wechselt man den BTKi und werden bis dahin neue, spezifische BCL-2/BCL-XL Inhibitoren wie LP-118 (ASH2021, #679) zur Verfügung stehen?