



# 64<sup>th</sup> ASH Annual Meeting

## Congress News – Part 1

### News & Views on CLL, AML & CMML

10. – 13. Dezember 2022

abbvie

Die Beiträge dieses Kongress- Newsletters 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.

**AbbVie AG**  
Alte Steinhäuserstrasse 14 | 6330 Cham

**CLL**

---

<b>Zeitlich limitierte Behandlung bei der CLL – auch für Risikopatienten</b>	3
<b>Behandlungsergebnisse der Erstlinienbehandlung mit Ibrutinib plus Venetoclax bei Patienten mit nicht nachweisbarer MRD: Begrenzte (Placebo) versus kontinuierliche Behandlung (Ibr) mit einem medianen Follow up von bis zu Jahren der CAPTIVATE Studie</b>	5
<b>Wirksamkeit von Pirtobrutinib für CLL/SLL Patienten bei Rezidiv / Refraktärität, welche mit einem kovalenten BTK Inhibitor vorbehandelt wurden: Zusätzliche Patienten und verlängertes Follow-up der Phase 1/2 BRUIN Studie</b>	7
<b>CLL2-GIVe Studie: Behandlung der Hochrisiko CLL (mit del(17p) und/oder TP53 Mutation) mit Obinutuzumab, Ibrutinib und Venetoclax</b>	9

**AML**

---

<b>Langzeitdaten der Viale-A-Studie und Subgruppenanalyse der IDH-mutierten Patienten</b>	11
<b>Phase I/II Studie mit Azacitidine (AZA) mit Venetoclax (VEN) und Magrolimab (Magro) für ältere/unfite Patienten (pts) mit neu-diagnostizierter oder relapsierender/refraktärer akuten myeloiden Leukämie (AML)</b>	13

**CMML**

---

<b>Behandlung der CMML mit Ruxolitinib</b>	15
--	----

## Zeitlich limitierte Behandlung bei der CLL – auch für Risikopatienten

IGHV-unmutierte Patienten scheinen speziell von Ibrutinib + Venetoclax zu profitieren

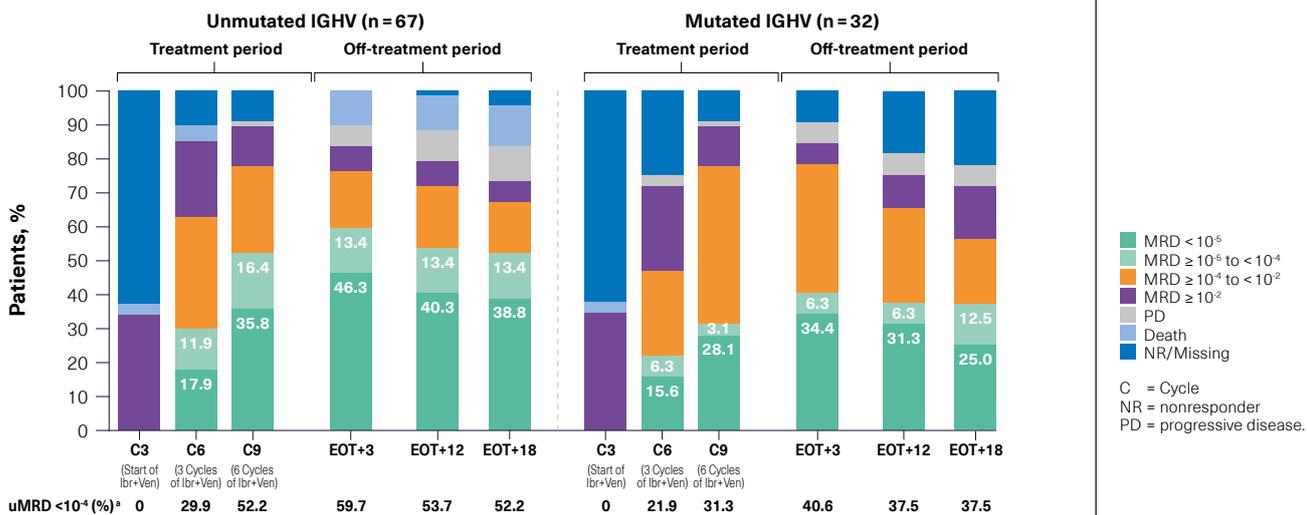
### Hintergrund und Zielsetzung

Die kürzlich im NEJM Evidence publizierte GLOW-Studie untersuchte den Stellenwert einer zeitlich limitierten Kombinationstherapie von Ibrutinib mit Venetoclax (Ibr+Ven; total 15 Zyklen q28d, Zyklus 1–3 Ibr mono) in der Erstlinienbehandlung von CLL-Patienten mit Komorbiditäten im Vergleich zu Chlorambucil und Obinutuzumab (Clb+O; 6 Zyklen q28d). Patienten mit einer del17p oder TP53-Mutation wurden ausgeschlossen. Nach einem medianen Follow-up von 27,7 Monaten konnte als primärer Endpunkt eine signifikante Verlängerung des PFS unter Ibr+Ven gezeigt werden (HR 0,216; P < 0,001). Am diesjährigen ASH wurde das Follow-up des PFS und die Ansprechraten mittels MRD, abhängig vom IGHV-Mutationsstatus, präsentiert.

### Ergebnisse

Ein tiefes Ansprechen (uMDR < 10<sup>-4</sup> im PB) konnte unter Ibr+Ven meist innerhalb von 9 Monaten erreicht werden und stieg bis 3 Monate nach Therapieende weiter an. 18 Monate nach Therapieabschluss konnten 77,6% der Patientin im Ibr+Ven-Arm den uMRD-Status halten, dies gegenüber von 12,2% in der Clb+O-Gruppe. 9 Monate nach Therapiestart und 3 Monate nach Ende der Behandlung mit Ibr+Ven erreichten die Patienten ohne IGHV-Mutation eine uMRD von 52,2% und 59,7%. Im Vergleich dazu lagen die uMRD-Raten bei Patienten mit einer IGHV-Mutation bei 31,3% und 40,6% (Figure 1a). Nach 34,1 Monaten Beobachtungszeit wurde das mediane PFS unter Ibr+Ven unabhängig vom Mutationsstatus nicht erreicht, während unter Clb+O speziell die unmutierten Patienten rasch progredient waren (Figure 1b).

**Figure 1a: MRD Kinetics in Peripheral Blood by IGHV Status: Ibr+Ven Arm**



<sup>a</sup> Percentages may not add up due to rounding. Some patients were classified as NR at EOT+18 due to a lack of complete disease evaluation to confirm prior response.

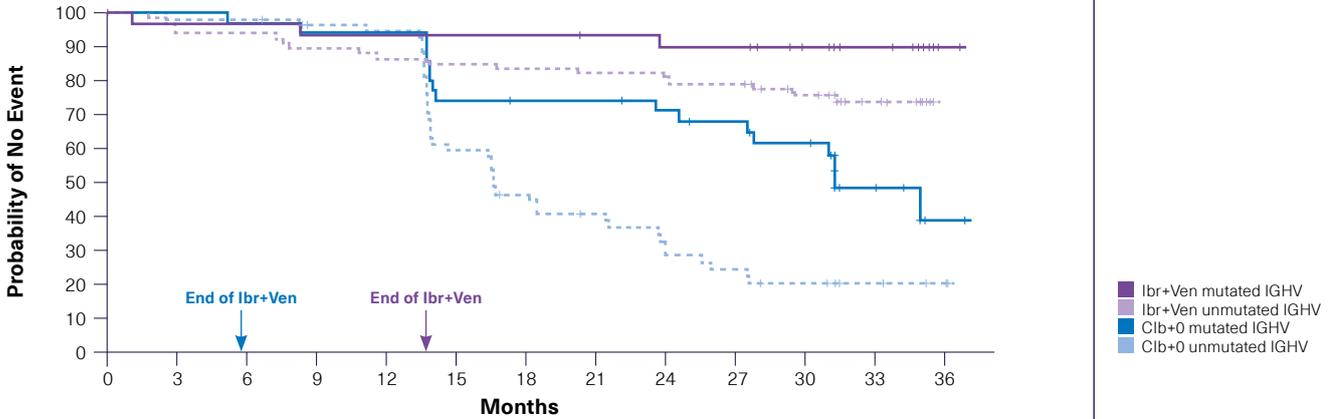
**Link zum Original-Abstract:**

Abstract 93

Carsten U Niemann, MD, *et al.*

Residual Disease Kinetics Among Patients with High-Risk Factors Treated with First-Line Fixed-Duration Ibrutinib Plus Venetoclax (Ibr+Ven) Versus Chlorambucil Plus Obinutuzumab (Clb+O): The Glow Study

Figure 1b: IRC-Assessed PFS of Ibr+Ven and Clb+O by IGHV Status



**Patients at Risk**

Ibr+Ven mutated IGHV	32	29	29	28	28	28	28	27	26	26	21	13	1
Ibr+Ven unmutated IGHV	67	63	63	60	58	57	56	55	55	53	46	27	0
Clb+O mutated IGHV	35	35	34	33	33	26	25	25	23	21	18	7	1
Clb+O unmutated IGHV	57	56	56	52	51	32	24	20	16	12	9	5	2

Six of 7 on-treatment deaths in the Ibr+Ven arm were in patients with unmutated IGHV chronic lymphocytic leukemia

**Kommentar**

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass unter Ibr+Ven uMRD-Raten unabhängig vom IGHV-Mutationsstatus rasch und anhaltend erreicht werden konnten. Insbesondere prognostisch ungünstige Patienten ohne IGHV-Mutation konnten in dieser Hinsicht profitieren. Eine klinische Progression innerhalb von 18 Monaten nach Therapieende war auch bei nicht idealen MRD-Raten von  $\geq 10^{-4}$  unter Ibr-Ven sehr unwahrscheinlich. Dafür verantwortlich dürfte die synergistische Wirkung von Ibr und Ven sein, was zu einer hohen Eradikation der CLL aus den verschiedensten lymphatischen Kompartimenten führt. Spannend wird der Vergleich des Ibr-Ven-Arms gegenüber Ibr mono (unbegrenzt) und Ven+O (12 Zyklen, q28d) in der zwischenzeitlich fertig rekrutierten CLL17-Studie sein.



**Dr. med. Reto Kühne**

Leitender Arzt  
Leiter Onkologie und Hämatologie  
Stadtspital Waid | Zürich

## Behandlungsergebnisse der Erstlinienbehandlung mit Ibrutinib plus Venetoclax bei Patienten mit nicht nachweisbarer MRD: Begrenzte (Placebo) versus kontinuierliche Behandlung (Ibr) mit einem medianen Follow up von bis zu 5 Jahren der CAPTIVATE Studie

### Hintergrund und Zielsetzung

CAPTIVATE (NCT02910583) ist eine internationale, multizentrische Phase-2-Studie zur Bewertung von Ibrutinib + Venetoclax in der ersten Behandlungslinie bei Patienten mit CLL/SLL, die eine Indikation für eine Therapie haben. Patienten mit bestätigter, nicht nachweisbarer minimaler Resterkrankung (uMRD) wurden nach einer fixen Therapiedauer in zwei Gruppen randomisiert. Entweder wurde mit Ibrutinib weiterbehandelt oder Placebo gegeben. Im Detail erhielten Patienten im Alter von  $\leq 70$  Jahren mit zuvor unbehandelter CLL 3 Einleitungszyklen Ibrutinib und dann 13 Zyklen kombiniertes Ibrutinib und Venetoclax. Patienten, die eine bestätigte uMRD (uMRD seriell über mindestens 3 Zyklen, sowohl im peripheren Blut als auch im Knochenmark), wurden dann randomisiert 1:1 einer doppelblinden Therapie mit Placebo oder Ibrutinib als Einzelwirkstoff zugewiesen. Die Primäranalyse aus beiden Armen zeigte ähnliche Raten für das krankheitsfreie Überleben (DFS) von 95% bzw. 100% nach 2 Jahren seit der Randomisierung (Ghia P et al. Blood 2021, 138:68). Hier werden nun die Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 56 Monaten (Bereich 25–68) (Median 41 Monate nach der Randomisierung) gezeigt.

### Ergebnisse

Insgesamt 164 Patienten erhielten eine Kombinationstherapie von Ibrutinib und Venetoclax. Hiervon erreichten 86 Patienten eine bestätigte uMRD und wurden nach dem Zufallsprinzip der Placebo-Gruppe respektiv der Ibrutinib-Kohorte (jeweils n = 43) zugewiesen.

**Table 1: Efficacy Outcomes and Prevalence of AEs Over Time**

Efficacy outcomes, % (95% CI)	All treated PBO (N = 43)	All treated Ibr (N = 43)				High-risk <sup>a</sup> PBO (N = 6)	High-risk <sup>a</sup> Ibr (N = 20)		
DFS (3-y)	85 (69–93)	93 (80–98)				100 (100–100)	95 (70–99)		
PFS (4-y)	88 (74–95)	95 (82–99)				100 (100–100)	95 (70–99)		
OS (4-y)	100 (100–100)	98 (84–100)				100 (100–100)	100 (100–100)		
Prevalence of AEs of clinical interest, n (%)	I+V → PBO	PBO				I+V → Ibr	Ibr		
	Pre-randomization	Time from randomization, mo				Pre-randomization	Time from randomization, mo		
	1st 16 cycles N = 43	1–12 N = 43	13–24 N = 41	25–36 N = 38	1st 16 cycles N = 43	1–12 N = 43	13–24 N = 41	25–36 N = 41	
Arthralgia (any grade)	13 (30)	9 (21)	11 (27)	9 (24)	12 (28)	12 (28)	10 (24)	12 (29)	
Hypertension (any grade)	6 (14)	4 (9)	5 (12)	6 (16)	9 (21)	9 (21)	10 (24)	11 (27)	
Neutropenia (any grade)	15 (35)	3 (7)	2 (5)	2 (5)	24 (56)	8 (19)	1 (2)	2 (5)	
Atrial fibrillation (any grade)	4 (9)	2 (5)	2 (5)	2 (5)	3 (7)	2 (5)	3 (7)	2 (5)	
Diarrhea (grade $\geq 2$ )	12 (28)	1 (2)	1 (2)	2 (5)	15 (35)	3 (7)	2 (5)	0	
Infections/infestations (grade $\geq 3$ ) <sup>b</sup>	2 (5)	1 (2)	1 (2)	2 (5)	2 (5)	3 (7)	4 (10)	3 (7)	
Hemorrhage (grade $\geq 3$ )	0	0	0	0	1 (2)	0	0	0	
<b>Grade <math>\geq 3</math> AEs (<math>\geq 5\%</math> incidence overall), n (%)</b>									
Neutropenia	11 (26)	1 (2)	0	0	21 (49)	2 (5)	0	0	
Hypertension	5 (12)	2 (5)	2 (5)	1 (3)	4 (9)	3 (7)	2 (5)	2 (5)	

<sup>a</sup> High-risk includes pts with del(17p), TP53, or complex karyotype. In Ibr arm, 20 high-risk: 13 del(17p)/TP53 + 7 CK without del(17p)/TP53.

<sup>b</sup> Of these, 1 and 2 COVID-19 infections were reported in the PBO and Ibr arms, respectively, at 25–36 mo.

### Link zum Original-Abstract:

Abstract 92 

John N. Allan, *et al.*

Treatment Outcomes after Undetectable MRD with First-Line Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven): Fixed Duration Treatment (Placebo) Versus Continued Ibr with up to 5 Years Median Follow-up in the CAPTIVATE Study/Obinutuzumab (Clb+O): The Glow Study

Die mediane Nachbeobachtung nach Randomisierung betrug rund 40 Monate. Die uMRD-Raten blieben 2 und 3 Jahre nach der Randomisierung stabil (Placebo 56% und 58% // Ibrutinib 60% und 63%). Die 3-Jahres-DFS-Rate betrug 85% im Placebo-Arm und 93% bei Patienten, die weiterhin Ibrutinib einnahmen ( $p = 0,1621$ ). Das 4-Jahres-PFS betrug 88% mit Placebo und 95% mit fortgesetzter Ibrutinib-Therapie. Das 4-Jahres-Gesamtüberleben betrug 100% bzw. 98%. Unterschiede bei Patienten mit sogenannten Hochrisikoeigenschaften wie TP53mut, del17p oder komplexem Karyotyp wurden im Übrigen nicht beobachtet.

Die Prävalenz von unerwünschten Ereignissen während der Zeit nach der Randomisierung war im Allgemeinen in jedem Arm stabil. Neue Fälle von Bluthochdruck in den Jahren 1–3 nach der Randomisierung waren niedriger unter Placebo. Zudem wurde im Placebo-Arm nach der Randomisierung kein neues Vorhofflimmern und kein Blutungsereignis  $\geq 3$ . Grades beobachtet. Insgesamt hatten 7 resp. 2 Patienten eine progressive Erkrankung im Placebo- bzw. Ibrutinib-Arm erfahren; 4/7 Patienten im Placebo-Arm haben eine Folgetherapie eingeleitet (3 mit Ibrutinib, 1 mit anderen Wirkstoffen) (Table 1).

### Kommentar

BTK-Inhibitoren sind als Monotherapie oder in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper die präferenzielle Erstlinientherapie bei Patienten mit CLL/SLL und Behandlungsindikation. Demgegenüber wird Venetoclax in Kombination mit oder ohne Anti-CD20 Antikörper aufgrund der Zulassungskriterien meistens in der zweiten Behandlungslinie eingesetzt. Die hier vorliegenden Verlaufsdaten aus der CAPTIVATE-Studie zeigen, dass mit einer zeitlich begrenzten Kombinationstherapie von BTK- und BCL-2-Inhibitor bei rund der Hälfte der Patienten eine tiefe Remission mit nicht nachweisbarer minimaler Resterkrankung (uMRD) erreicht werden kann und dass diese Patienten in überwiegender Zahl auch nach mehreren Jahren Therapiepause progressionsfrei bleiben.

Die Vorteile einer voraussichtlich langen Therapiepause für einen relevanten Teil von Patienten, welche upfront mittels kombinierter Therapie behandelt werden, liegen auf der Hand. Kumulativ werden weniger BTK-typische Nebenwirkungen auftreten, was auch einen positiven Effekt bzgl. Lebensqualität haben kann. Zudem ist es gerade auch bei älteren Patienten realistisch, dass mittels einer zeitlich klar begrenzten und zudem chemotherapiefreien Behandlung die Option einer lebenslangen Remission besteht. Schliesslich muss sicherlich auch der Gesundheits-ökonomische Aspekt einer zeitlich begrenzten Therapie beachtet werden.

Zusammenfassend darf angenommen werden, dass eine fixe Kombination von BTK-Inhibitor und Venetoclax bereits in naher Zukunft zugelassener Standard in der Erstlinientherapie von Patienten mit CLL/SLL und Therapieindikation sein wird und sich die Länge und Intensität der Behandlung nach dem Parameter der uMRD richtet.

### Referenzen zu diesem Abstract:

Ghia P. 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; Blood 2021; 138 (Supplement 1):68.



**Dr. med. Philippe von Burg**

Facharzt für Onkologie  
und Innere Medizin  
Onkologie-Praxis Solothurn AG

## Wirksamkeit von Pirtobrutinib für CLL/SLL Patienten bei Rezidiv / Refraktärität, welche mit einem kovalenten BTK Inhibitor vorbehandelt wurden: Zusätzliche Patienten und verlängertes Follow-up der Phase 1/2 BRUIN Studie

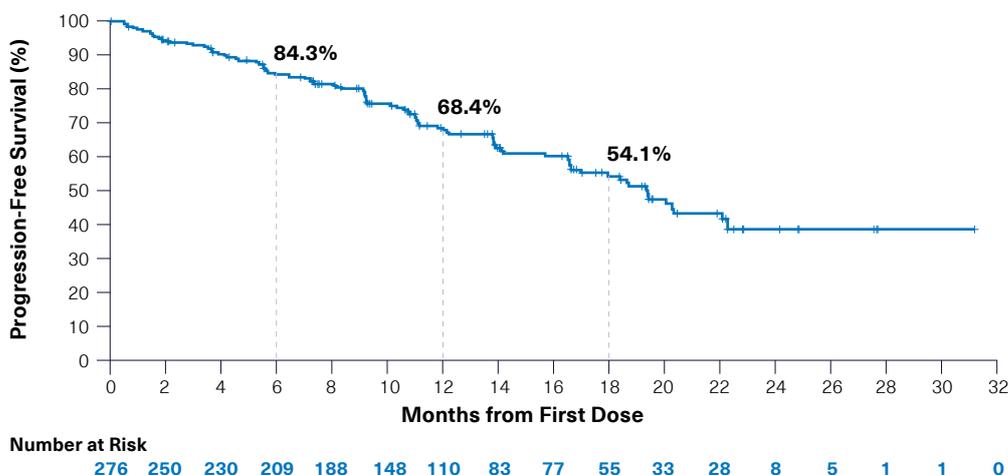
### Hintergrund und Zielsetzung

Ein inzwischen gut etablierter Therapiestandard in der Behandlungslandschaft der CLL/SLL sind die kovalenten Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitoren (BTKi). Trotz guter Wirksamkeit der kovalenten BTKi kommt es häufig zu einem Therapieversagen durch Resistenz- oder Unverträglichkeit. Pirtobrutinib ist ein hochselektiver, nicht-kovalent bindender BTKi, welcher sowohl Wildtyp- als auch C481-Mutanten-BTK hemmt. Pirtobrutinib ist gut tolerabel und hat bereits eine klare Wirksamkeit bei Patienten mit B-Zell-Malignomen mit schlechter Prognose nach vorheriger Therapie inkl. kovalenter BTKi-Therapie gezeigt (Mato A. et al. Lancet 2021, 397: 892-901). Nachfolgend wird über aktualisierte CLL/SLL-Ergebnisse aus der Phase 1/2-BRUIN-Studie berichtet. Hierbei liegt der Fokus auf den Endpunkten der Gesamtansprechrate (ORR) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei Patienten, welche zuvor ein kovalentes BTKi-haltiges Regime erhalten hatten.

### Ergebnisse

Unter den 276 Patienten mit CLL/SLL, die zuvor einen kovalenten BTKi erhalten hatten, betrug das mediane Alter 69 (Bereich 36–88) Jahre und die mediane Anzahl vorheriger Therapien 3 (Bereich 1–11). Zusätzliche vorherige Therapien umfassten Anti-CD20-Antikörper (89%), Chemotherapie (80%), BCL2-Inhibitor (44%), PI3K-Inhibitor (24%), CAR-T-Zelltherapie (6%) und Stammzelltransplantation (2%). Hochrisikomerkmale waren häufig: del(17p) in 29% (58/197), mutiertes TP53 in 40% (91/230) und unmutiertes IGHV in 85% (188/220). Die Mehrheit der Patienten (n = 206, 75%) brach die vorherige BTKi-Therapie aufgrund von Krankheitsprogression ab. Pirtobrutinib wurde von 84% der Patienten (n = 232) in der Phase-2-Dosis von 200 mg einmal täglich eingenommen. Die Gesamtansprechrate lag bei 74%. Das mediane PFS bei einer Nachbeobachtungszeit von 13,9 Monaten betrug 19,4 Monate (Figure 2).

**Figure 2: Progression-free survival in covalent BTKi pre-treated CLL/SLL**



### Link zum Original-Abstract:

Abstract 961 

Anthony R Mato, MD, *et al.*

Efficacy of Pirtobrutinib in Covalent BTK-Inhibitor Pre-Treated Relapsed / Refractory CLL/SLL: Additional Patients and Extended Follow-up from the Phase 1/2 BRUIN Study

Median PFS: 19.4 Months  
95% CI mPFS: 16.6 - 22.3  
Median Follow-up: 13.9 Months

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Müdigkeit (26%, n = 191), Durchfall (22%, n = 160), und Prrellung (19%, n = 138). Das häufigste TEAE Grad  $\geq 3$  war Neutropenie (20%, n = 143).

## Kommentar

BTK-Inhibitoren sind inzwischen fester Bestandteil Chemotherapie-freier Behandlungsoptionen bei B-Zellneoplasien. Ibrutinib und Acalabrutinib werden seit wenigen Jahren präferenziell als Monotherapie oder in Kombination mit einem CD20-Antikörper in der Erstlinientherapie der CLL/SLL eingesetzt. Weitere kovalent bindende BTK-Inhibitoren wie Zanubrutinib oder Tirabrutinib stehen vor der Zulassung. Trotz guter Wirksamkeit unabhängig von Hochrisikomeerkmalen kommt es im Verlaufe der Behandlung häufig zu einem Therapieversagen durch Resistenzentwicklung oder Unverträglichkeitsreaktionen.

Die entsprechenden Resultate dieser aktualisierten Analysen bestätigen den ersten Eindruck einer guten Wirksamkeit mit hoher Gesamtansprechrage und vergleichsweise langem PFS. Ebenfalls bleiben die Toxizitäten und Nebenwirkungs-assoziierten Abbrüche im erwarteten, überschaubaren Rahmen.

Gerade auch unter Berücksichtigung des zunehmend allgemein gültigen Trends, CLL/SLL-Patienten frühzeitig und ab der ersten Therapielinie mittels einer allenfalls zeitlich begrenzten Kombinationstherapie von Venetoclax und BTKi zu behandeln (nicht zugelassen von der Swissmedic), stellt sich die Frage nach dem zukünftig klinisch relevanten Nutzen dieser Daten. Hierbei kann festgehalten werden, dass dieser nicht kovalent bindende BTKi auch bei prognostisch ungünstigen, mehrfach vorbehandelten Patienten (inkl. kovalent bindenden BTKi) klinisch bedeutsam wirksam und dabei gut verträglich ist. Somit stellt Pirtobrutinib primär eine potenzielle Therapieoption für mehrfach therapierefraktäre Patienten mit entsprechender B-Zell-Neoplasie dar. Wie rasch und inwieweit dieser nicht kovalent bindende BTKi ein geeigneter Kombinationspartner ist und/oder in früheren Therapielinien eingesetzt werden kann, bleibt abzuwarten.

### Referenzen zu diesem Abstract:

Mato A.R. et al., Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1 / 2 Study. Lancet 2021; 10277:892-901



### Dr. med. Philippe von Burg

Facharzt für Onkologie  
und Innere Medizin  
Onkologie-Praxis Solothurn AG

## CLL2-GIVe Studie: Behandlung der Hochrisiko CLL (mit del(17p) und/oder TP53 Mutation) mit Obinutuzumab, Ibrutinib und Venetoclax

CLL2-GIVe Studie: Zeitlich limitierte und Response adaptierte Triple Therapie der Hochrisiko CLL mit Obinutuzumab, Ibrutinib und Venetoclax

### Hintergrund und Zielsetzung

Die Prognose von Hochrisiko CLL Patienten mit del(17p) und/oder TP53 Mutation ist schlecht und es werden neue Therapiekonzepte gesucht. Die CLL2-GIVe Studie ist eine **Multicenter Phase II Studie, die eine zeitlich limitierte und Response adaptierte Dreifachtherapie mit Obinutuzumab, Ibrutinib und Venetoclax bei Patienten mit Hochrisiko CLL (mit del(17p) und/oder TP53 Mutation)** untersucht hat. Die Induktionsphase umfasste 6 Zyklen Obinutuzumab in Kombination mit Ibrutinib und Venetoclax. Venetoclax und Ibrutinib wurden über insgesamt 12 Monate fortgeführt und eine Ibrutinib Monotherapie wurde über weitere 2 Jahre fortgeführt, wenn nach 12 Monaten keine komplette Remission bzw. noch eine Minimale Resterkrankung (MRD) nachweisbar war. Der primäre Endpunkt war die komplette Remissionsrate nach 15 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren MRD, Überleben und Therapiesicherheit.

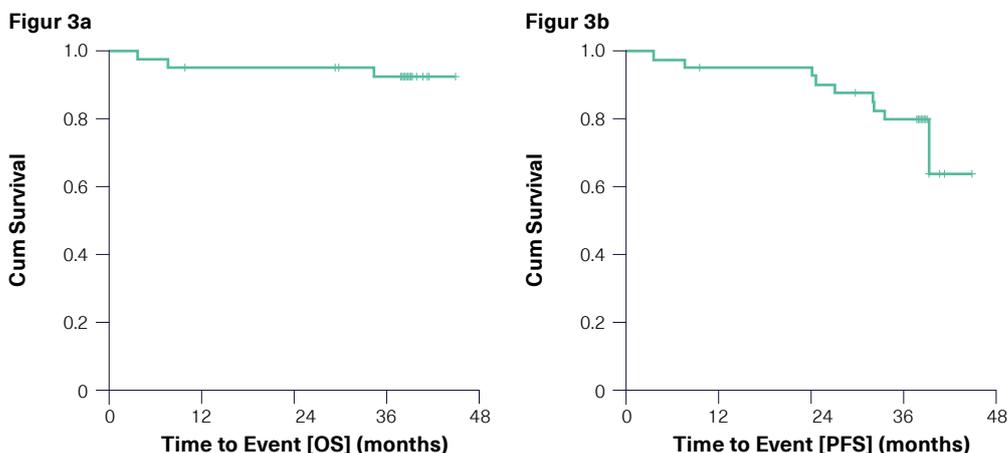
### Ergebnisse

Zwischen September 2016 und August 2018 wurden 41 Patienten rekrutiert. Das mediane Alter lag bei 62 Jahren (35–85 Jahre). Hochrisikoprofil: Bei 26 der Patienten lag eine del(17p) vor, in 39 Patienten eine TP53 Mutation und bei 32 Patienten ein unmutierter IGVH Status. Mit einer **CR Rate von 58,5%** wurde der primäre Endpunkt erfüllt (95% CI: 42.1-73.7,  $p < 0,001$ ) nach einer medianen Nachbeobachtung von 38,4 Monate. Die partielle Remissionsrate (PR) lag bei 41,5% und **78% erzielten eine MRD-Negativität nach 15 Monaten. Nach 36 Monaten wurde ein Gesamtüberleben (OS) von 92.6% und ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 79,9% erreicht (Figure 3a und 3b)**. 7 Patienten erlitten einen Progress und bislang sind 3 Patienten gestorben. Nach 36 Monaten zeigten noch 43,9% der Patienten eine MRD-Negativität, 29,3% waren MRD positiv und in 26,8% konnte die Diagnostik nicht durchgeführt werden.

#### Therapiesicherheit:

Die schwerwiegenden (Grad 3–5) Nebenwirkungen waren Hämatotoxizität und Infektionen. Ansonsten wurden gering gradige gastrointestinale Nebenwirkungen dokumentiert und in 14,6% trat Vorhofflimmern auf.

**Figure 3: Overall survival (OS) (3a) and progression-free survival (PFS) (3b)**



**Link zum Original-Abstract:**

Abstract 343 

Henriette Huber, MD, *et al.*

Final Analysis of the Prospective Multicenter CLL2-GIVe Trial of Obinutuzumab (GA101, G), Ibrutinib (I), and Venetoclax (Ve) in Untreated Patients with CLL with 17p Deletion/TP53 Mutation

## Kommentar

Patienten mit einer CLL, die eine del(17p) und/oder TP53 Mutation aufweisen, definieren eine Hochrisikogruppe mit hoher Wahrscheinlichkeit, nicht auf eine Chemoimmuntherapie anzusprechen oder einen raschen Rückfall zu erleiden. Es werden daher präferentiell zielgerichtete Substanzen wie Ibrutinib, Venetoclax oder Acalabrutinib eingesetzt. Die Erstlinien-Daten kommen von kleinen Phase I/II Studien oder von Subgruppenanalysen der großen Phase 3 Studien ILLUMINATE oder RESONATE-2 (Ibrutinib versus Chemoimmuntherapie).

### *Derzeitige Therapieprinzipien:*

Ibrutinib wird derzeit als Monotherapie bis zur Progression appliziert oder bei jüngeren Patienten in Kombination mit Obinutuzumab bis zur Progression angewendet. Venetoclax wird ebenfalls als Monotherapie bis zur Progression oder fix über 12 Monate zusammen mit Obinutuzumab (Kombination nicht zugelassen von Swissmedic) gegeben. Acalabrutinib wird als Monotherapie bis zur Progression appliziert. Zwar hat sich die Prognose mit diesen Substanzen etwas gebessert, dennoch bleibt die prognostische Bedeutung der Mutationen erhalten und es besteht noch viel Raum zur Verbesserung.

### *Neue Kombinationen:*

2019 wurden von der Gruppe aus dem MD Anderson Cancer Center im New Engl J erstmals Ergebnisse der Kombination von Ibrutinib und Venetoclax in der Erstlinie von Hochrisiko Patienten publiziert. Sie fanden eine hohe CR Rate und 61% der Patienten hatten nach 12 Monaten eine MRD negativen Befund. **Die CLL2-GIVE Studie** bestätigt mit der Dreifachtherapie mit Obinutuzumab, Ibrutinib und Venetoclax diese Ergebnisse. Das Studiendesign mit einer zeitlich limitierten und gestaffelten Applikation der Substanzen und einer MRD gesteuerten Therapiefortführung mit Ibrutinib ist sehr innovativ, vermindert die Toxizität der Gesamttherapie und schont die Ressourcen. Die vorläufigen Ergebnisse des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens sind sehr vielversprechend (Figure 3a und 3b) und sollten in einer Phase 3 Studie weiter untersucht werden.

## Die Autoren empfehlen auch

[Zanubrutinib Demonstrates Superior Progression-Free Survival \(PFS\) Compared with Ibrutinib for Treatment of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma \(R/R CLL/SLL\): Results from Final Analysis of ALPINE Randomized Phase 3 Study](#)

*Jennifer R Brown, et al.*

### Referenzen zu diesem Abstract:

Jain N. et al., Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment of CLL. N Engl J Med 2019; 30;380(22):2095-2103



**Dr. med. Andreas Jakob**

Tumor Zentrum

Hirslanden Medical Center | Aarau

## Langzeitdaten der Viale-A-Studie und Subgruppenanalyse der IDH-mutierten Patienten

IDH-mutierte Patienten scheinen einen besonders hohen Nutzen von der Kombinationstherapie mit Venetoclax plus Azacitidine zu haben

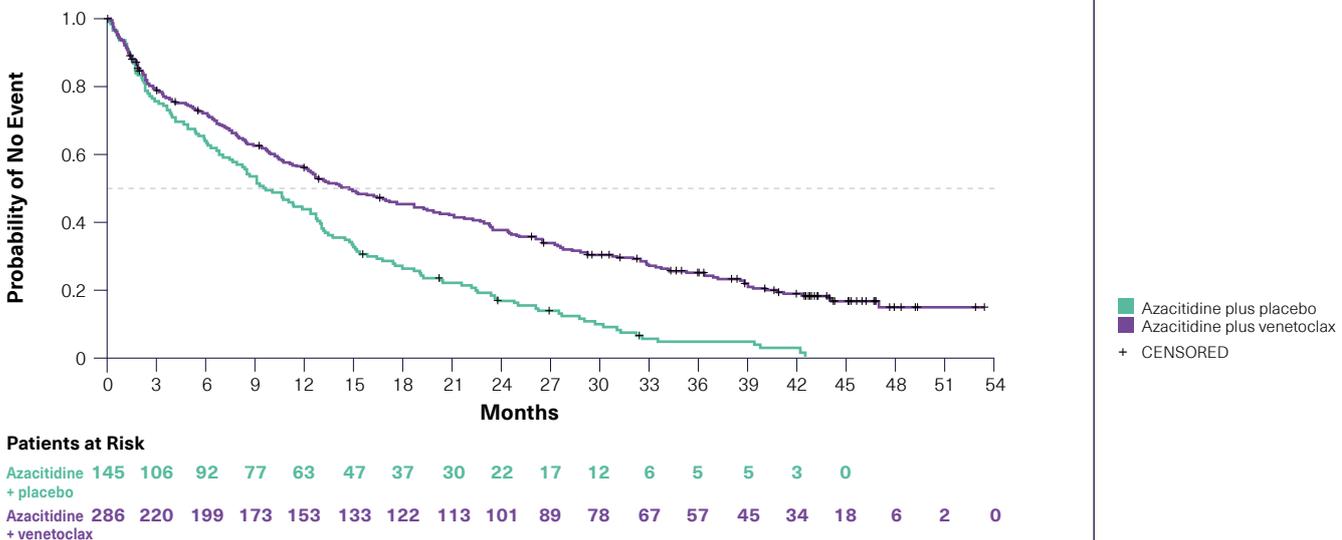
### Hintergrund und Zielsetzung

Venetoclax (Ven) in Kombination mit Azacitidine (Aza) ist in der Schweiz für die Behandlung von Patienten mit einer neu diagnostizierten AML zugelassen, wenn sich diese nicht für eine intensive Chemotherapie qualifizieren. In der Zulassungsstudie (VIALE-A; DiNardo et. al. NEJM 2020) zeigte die Kombinationsbehandlung nach einem medianen Follow-up von 20,5 Monaten einen OS-Vorteil von 14,7 vs 9,6 Monaten (HR 0.66) gegenüber von Aza alleine. Die Rate kompletter Remissionen war unter Ven+Aza deutlich höher als unter Aza (36,7 vs 17,9%), unabhängig von den molekularen Subgruppen. Aktuell erfolgt die Präsentation der Langzeit-OS-Daten nach Erreichen der vorgeplanten Events sowie die Subgruppenanalyse der IDH-mutierten Patienten.

### Ergebnisse

Nach 43,2 Monaten Beobachtungszeit bestätigen sich die OS-Daten aus der Interimsanalyse mit einem medianen Überleben von 14,7 vs 9,6 Monaten, dies ohne Auftreten neuer Toxizitäten. Bei Patienten, welche eine CR/CRi und MRD < 10<sup>-3</sup> erreichten, betrug das mediane OS 34,2 resp. 25,0 Monate (Ven + Aza vs Aza). In der Subgruppe der IDH1/2-mutierten Patienten wurde zwischenzeitlich das mediane OS (19,9 vs 6,2 Monate) zugunsten der Kombinationstherapie erreicht. Die Nebenwirkungen sind insgesamt vergleichbar; die Rate an Neutropenien und neutropenem Fieber sind unter Ven + Aza jedoch weiterhin höher.

Figure 4: Overall Survival



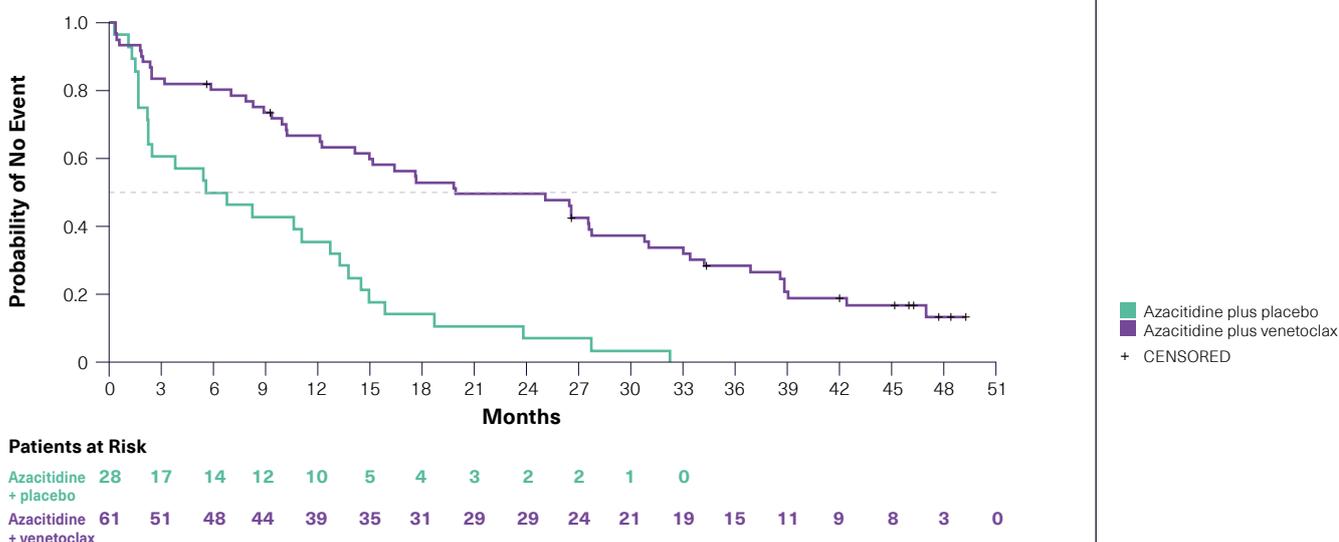
**Link zum Original-Abstract:**

Abstract 219

Keit W Pratz, MD, *et al.*

Long-Term Follow-up of the Phase 3 Viale-A Clinical Trial of Venetoclax Plus Azacitidine for Patients with Untreated Acute Myeloid Leukemia Ineligible for Intensive Chemotherapy

**Figure 5: Median OS reached for patients with IDH1/2 mutations treated with azacitidine plus venetoclax**



**Kommentar**

Nach zwei zusätzlichen Jahren Follow-up bestätigt sich der Stellenwert der Kombination von Ven + Aza bei AML-Patienten, welche nicht für eine intensive Behandlung qualifizieren. Das Management der häufig auftretenden Neutropenien unter Ven + Aza ist im klinischen Alltag zwischenzeitlich gut etabliert, ebenso die Remissionsbestimmung mittels Knochenmarkspunktion (KMP) nach dem 1. Therapiezyklus. Spannend sind die Resultate der Subgruppenanalyse der IDH-mutierten Patienten. Diese profitieren ganz besonders von der Zugabe von Ven zu Aza (medianes OS 19,9 vs 6,2 Monate), das Sterberisiko reduziert sich um knapp 69%. Ähnliche Resultate wurden in der Erstlinientherapie bei IDH1-mutierten Patienten unter Ivosidenib (Ivo) + Aza beobachtet (medianes OS 24,0 vs 7,9 Monate unter Aza alleine; HR 0,44; Montesinos et. al, NEJM 2022). Die Kombination von Ivo+Ven +/- Aza wird aktuell untersucht und scheint zu sehr hohen CR-Raten zu führen (Lachowicz et. al. Meeting Abstract ASCO 2020).

**Referenzen zu diesem Abstract:**

- Di Nardo CD, et al., Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2020; 383:617-629
- Montesinos P, et al. Ivosidenib and Azacitidine in IDH1-Mutated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2022; 386(16):1519-1531
- Lachowicz CA et al., A phase Ib/II study of ivosidenib with venetoclax +/- azacitidine in IDH1-mutated myeloid malignancies. Journal of Clinical Oncology 2021; 7012-7012.



**Dr. med. Reto Kühne**

Leitender Arzt  
Leiter Onkologie und Hämatologie  
Stadtspital Waid | Zürich

## Phase I/II Studie mit Azacitidine (AZA) mit Venetoclax (VEN) und Magrolimab (Magro) für ältere/unfite Patienten (pts) mit neu-diagnostizierter oder relapsierender/refraktärer akuten myeloiden Leukämie (AML)

### Hintergrund und Zielsetzung

Die Kombination von Azacitidin und Venetoclax ist ein aktueller Therapiestandard bei älteren Patienten mit AML, welche für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind. Trotz primär guter Ansprechraten kommt es oft frühzeitig zum Rezidiv. Eine TP53-Mutation ist überwiegend mit schlechten Ergebnissen und mit einem mittleren Gesamtüberleben von 5–6 Monaten verbunden. Magrolimab ist ein Anti-CD47-Antikörper, der das «Don't eat me»-Signal auf Leukämiezellen blockiert und zeigt sowohl Wirksamkeit mit Azacitidin bei neu diagnostizierten TP53 wt Patienten (ORR: 63%, mOS 18,9 m) als auch bei der TP53 mut AML (ORR 49%, CR 33%, mOS 10,8 Monate.) (Daver N, EHA 2022, Abstract 550). In dieser klinischen Phase Ib/II Studie wird diese Triplett-Kombinationstherapie untersucht. Die Frontline-Kohorte der Phase II umfasst Patienten  $\geq 75$  Jahre oder Patienten mit dokumentierten Komorbiditäten, die für eine Intensivtherapie ungeeignet sind oder einen ungünstigen Risikokaryotyp haben.

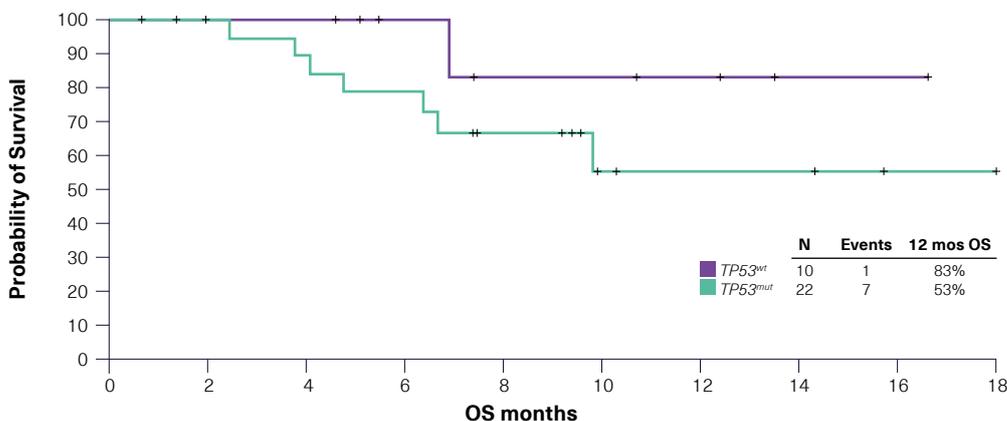
Die Patienten erhielten Aza 75 mg/m<sup>2</sup> am T1-7, Ven 400 mg am T1-28. Die Magrolimab-Dosis war 1 mg/kg am Z1/T1 + T4, 15mg/kg peroral am Z1/T8 und 30mg/kg peroral a. Z1/T11, Z1/T15 und Z1/T2, dann wöchentlich in Zyklus 2 und alle 2 Wochen in Zyklus 3+.

Primäre Studienendpunkte waren die Sicherheit und die RP2D (recommended phase 2 dose) des Triplets. Zu den sekundären Endpunkten gehörten CR/CRi-Rate, DOR und OS.

### Ergebnisse

Von August 2020 bis zum cut off im Juni 2022 wurden 74 Patienten in die Studie eingeschlossen. Hiervon hatten 41 Patienten eine neu diagnostizierte AML. Weitere 4 Patienten hatten zuvor eine hypomethylierende Behandlung erhalten. 29 Patienten hatten eine Rezidiv-Erkrankung (12 VEN-naiv / 17 VEN-präexponiert). Die Mehrheit der Neudiagnose-Patienten hatte eine Hochrisikoerkrankung: 38/41 (93%) Patienten hatten ein ungünstiges Risiko gemäs ELN 2017, einschlieslich unerwünschter Zytogenetik bei 29/41 (71%) Patienten und therapiebedingter AML bei 15/41 (37%) Patienten. Alle Patienten, die mindestens eine Dosis eines beliebigen Studienmedikaments erhalten hatten, wurden für Ansprechen und unerwünschte Ereignisse (AEs) eingeschlossen.

**Figure 6: Kaplan Meier estimates of OS in frontline patients based on their TP53 mutation status**



### Link zum Original-Abstract:

Abstract 61 

Naval Daver, MD, *et al.*

Phase I/II Study of Azacitidine (AZA) with Venetoclax (VEN) and Magrolimab (Magro) in Patients (pts) with Newly Diagnosed (ND) Older/Unfit or High-Risk Acute Myeloid Leukemia (AML) and Relapsed/Refractory (R/R) AML

Median survival not reached for both groups

Das Gesamtansprechen lag bei dieser Neudiagnose-Kohorte bei 80%, wobei die ORR bei Patienten mit TP53mut mit 74% gegenüber Betroffenen mit TP53wt (93%) leicht tiefer war. Bzgl. Gesamtüberleben schnitten Patienten mit neu-diagnostizierter, nicht sekundärer AML und TP53wt am besten ab. Bei diesen 10 Patienten trat innert 12 Monaten nur 1 Todesfall auf (mOS 83%). Der entsprechende Wert für TP53mut (n=22) lag bei 53% (Figure 6).

Kaum Wirkung zeigte das Triplet-Regime bei Rezidiv-Patienten nach VEN-Präexposition. Die Gesamtansprechrate lag hier bei lediglich 12% (2/17).

Bzgl. relevanter Nebenwirkungen und Toxizitäten ist primär die Zunahme einer meist vorbestehenden Anämie zu nennen. Der mittlere Hb-Abfall betrug 1,2 g/dl. Weiterhin häufige UAE (unexpected adverse event)  $\geq$  Grad 3 waren Neutropenie (50%), Pneumonie (38%), Hyperbilirubinämie (11%), Transaminitis (11%), Kreatininerhöhung (8%) und Hypokaliämie (8%).

### Kommentar

Spätestens seit der Publikation der überzeugenden Daten der Phase-3-Studie VIALE-A (DiNardo C, et al. NEJM 2020;383:617-629) ist eine Kombination von Azacitidin und Venetoclax der Erstlinientherapie Standard bei älteren Patienten, welche für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind. Das mittlere Überleben konnte mittels Kombinationstherapie gegenüber einer alleinigen Behandlung mit Azacitidin um rund 5 Monate verlängert werden. Nichtsdestotrotz kommt es oft und frühzeitig zum Rezidiv. Zudem sind Fälle mit einer TP53 Mutation trotz Zweierkombination prognostisch deutlich schlechter und erreichen ein mittleres Gesamtüberleben von lediglich 5–6 Monaten.

Magrolimab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper. Bei der Verabreichung bindet Magrolimab selektiv an CD47, das auf Tumorzellen exprimiert wird, und blockiert die Wechselwirkung von CD47 mit seinem Liganden-Signal-Regulator-Protein alpha (SIRPa), einem Protein, das auf Phagozytenzellen exprimiert wird. Dies verhindert die CD47/SIRPa-vermittelte Signalübertragung, ermöglicht die Aktivierung von Makrophagen und führt zu einer spezifischen Phagozytose der Tumorzellen. Darüber hinaus aktiviert die Blockierung der CD47-Signalgebung eine Anti-Tumor-T-Lymphozyten-Immunantwort und T-vermittelte Zelltötung.

In dieser Phase Ib/II-Studie wurde nun eine dreifach Kombinationstherapie zwischen Magrolimab und dem bekannten AZA-VEN-Regime untersucht. Dabei kann primär festgehalten werden, dass die Dreierkombination keine neuen oder unerwarteten Toxizitätssignale gezeigt hat und keine therapieassoziierten Todesfälle aufgetreten sind. Trotz bis anhin kleiner Patientenzahlen zeigt sich, dass die zusätzliche Gabe von Magrolimab die Effektivität von AZA-VEN nochmals zusätzlich erhöht. Dies gilt insbesondere für Patienten mit neudiagnostizierter AML und ungünstige Prognose inkl. TP53-Mutation. Entsprechend dürfen wir gespannt auf die ersten Resultate der Placebo-kontrollierten, randomisierten, internationalen Phase-III-Studie zur Bewertung dieses Triplets bei ND AML warten dürfen (ENHANCE-3, NCT05079230).

### Referenzen zu diesem Abstract:

- DiNardo C.D. et al., Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. NEJM 2020; 383:617-629.
- Daver NG. et al., Tolerability and efficacy of the first-in-class anti-CD47 antibody magrolimab combined with azacitidine in frontline TP53m AML patients: Phase 1b results. EHA Congress 2022. Oral presentation



### Dr. med. Philippe von Burg

Facharzt für Onkologie  
und Innere Medizin  
Onkologie-Praxis Solothurn AG

## Behandlung der CMML mit Ruxolitinib

«Proof of principle» bei der Behandlung der CMML mit Ruxolitinib

### Hintergrund und Zielsetzung

In einer Phase I/II Studie konnte bei symptomatischen Patienten mit Chronisch Myelomonozytärer Leukämie (CMML) die Wirksamkeit des JAK2 Inhibitor Ruxolitinib nachgewiesen werden mit einer Gesamtansprechrates von 38% gemäss den MDS/MPN IWG Kriterien und 43% erzielten eine spürbare Milzverkleinerung.

In der vorliegenden prospektiven Multicenter (4 Zentren) Phase II Studie wurden symptomatische CMML-Patienten mit Ruxolitinib 2 x 20 mg täglich behandelt. Die Patienten hatten die bestätigte Diagnose einer CMML und eine symptomatische Erkrankung und/oder eine Splenomegalie. Voraussetzung war eine ausreichende Knochenmarksfunktion und der primäre Studienendpunkt war der klinische Benefit oder die Response Kriterien der Internationalen Working Group (IWG). Das Milzvolumen wurde mit CT gemessen. Die Symptome wurden anhand des Myeloproliferative Neoplasms Symptom Assessment Form (MPN-SAF) erfasst und im Verlauf dokumentiert. Die Patienten wurden mindestens 16 Wochen behandelt.

### Ergebnisse

Zwischen September 2019 und Juni 2022 wurden insgesamt 29 Patienten in die Studie eingeschlossen (4 Zentren: Moffitt, John Hopkins, Cleveland Clinic, Dana Faber). Das mediane Alter lag bei 74 Jahren (63–87) und es handelte sich zu 62% um Männer. Die meisten Patienten hatten eine CMML-0 (62%) und eine proliferative CMML (69%) gemäss den Kriterien der FAB-Gruppe. 59% waren Hochrisiko gemäss dem Mayo Klinik CMML Risikomodel. Die mediane Beobachtungsdauer war 16 Monate und die mediane Behandlungsdauer war 4 Monate. Die Nebenwirkungen entsprachen denen, die aus der Phase I/II Studie bekannt waren. Die Gesamtansprechrates in Bezug auf die MDS/MPN IWG Kriterien war 17% (10% partielles ansprechen und 7% Knochenmarkansprechen). 69% hatten eine stabile Erkrankung und 14% waren nicht auswertbar. Einen klinischen Benefit erzielten 66% der Patienten. Von den 20 auswertbaren Patienten konnte bei 30% eine über 35%ige Milzvolumenreduktion dokumentiert werden und bei 50% eine über 10%ige Reduktion. Eine über 50%ige Reduktion des MPN-SAF total score erzielten 54% der Patienten und das mediane Gesamtüberleben lag bei 24 Monaten. Erwartungsgemäss wurden zu Beginn der Studie folgende somatische Mutationen detektiert TET2 (79%), SRSF2 (68%) und ASXL1 (48%). Häufiger als zuvor berichtet wurden Mutationen in NRAS (21%), CBL (37%) und JAK2 (21%) festgestellt.

### Kommentar

Die Chronisch Myelomonozytäre Leukämie (CMML) ist eine myeloische Neoplasie mit myelodysplastischen als auch myeloproliferativen Eigenschaften, charakterisiert durch eine periphere Blutmonozytose, Dysplasiezeichen im Knochenmark und einem nicht unerheblichen Risiko einer leukämischen Transformation. Die Krankheitssymptome umfassen transfusionsabhängige Zytopenien, symptomatische Splenomegalie, Fatigue Syndrom und konstitutionelle Symptome. Zwar können die Symptome zum Teil mit zytoreduktiven Substanzen (Hydroxyurea, Cytarabin) oder hypomethylierenden Substanzen (Azacitidine, Decitabine) zeitweise gelindert werden, aber es konnte bislang kein Effekt auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung nachgewiesen werden. Es besteht somit ein grosser Bedarf für neue Therapieoptionen.

Die Rationale zum Einsatz von JAK2 Inhibitoren basiert auf der Beobachtung, dass ein Grossteil der CMML Fälle eine Hypersensitivität gegenüber GM-CSF aufweisen, die durch JAK2 Inhibitoren neutralisiert werden kann. In einer Phase I/II Studie konnte die Wirksamkeit des JAK2 Inhibitor Ruxolitinib nachgewiesen werden mit einer Gesamtansprechrates von 38% gemäss den MDS/MPN IWG Kriterien und 43% erzielten eine spürbare Milzverkleinerung. Die vorliegende Phase II Studie dokumentiert eine klinisch relevante Aktivität von Ruxolitinib bei CMML Patienten mit Splenomegalie und Symptomlast. Zwei Drittel der Patienten erzielten einen klinischen Benefit und ein Drittel erreichten eine über 35%ige Milzvolumenreduktion. Das Gesamtüberleben dieser Patienten mit hohem Risikoprofil ist besser als in historischen Kontrollen. Der Stellenwert von Ruxolitinib sollte daher in einer Phase III Studie weiter untersucht werden.

**Link zum Original-Abstract:**

Abstract 457 

Eric Padron, MD, *et al.*

Efficacy and Safety of Ruxolitinib for Treatment of Symptomatic Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML): Results of a Multicenter Phase II Clinical Trial



**Dr. med. Andreas Jakob**

Tumor Zentrum  
Hirslanden Medical Center | Aarau