

# CLL: Effektive und verträgliche Therapie mit Acalabrutinib

**Auf den Jahrestagungen der European Hematology Association (EHA) und der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurden neue Daten der Studien ELEVATE TN und ELEVATE RR vorgestellt, die den Stellenwert von Acalabrutinib (Calquence®) als effektive und verträgliche Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) bestätigen. Im Head-to-head-Vergleich wurde eine nicht-unterlegene Wirksamkeit von Acalabrutinib gegenüber Ibrutinib bei signifikant geringerer Inzidenz von Vorhofflimmern aller Grade bei bereits vorbehandelten Patient:innen mit CLL gezeigt.**

Seit November 2020 steht mit Acalabrutinib ein hochselektiver Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKi) der zweiten Generation für die Behandlung erwachsener CLL-Patient:innen zur Verfügung und wird aufgrund der überzeugenden Studienergebnisse seit September 2020 als eine Standardtherapie in den Onkopedia-Leitlinien empfohlen [1, 2]. Als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist Acalabrutinib zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL sowie als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit CLL, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben, indiziert. Aktuell beim ASCO und EHA 2021 präsentierte Ergebnisse bestätigen die Wirksamkeit und Verträglichkeit der Erstlinien-Acalabrutinib-Therapie gegenüber der Chemoimmuntherapie [3, 4]. Auf beiden Tagungen wurde der erste Head-to-head-Vergleich zweier BTKi präsentiert,

dessen Ergebnisse auch im Journal of Clinical Oncology veröffentlicht wurden [5, 6]. Hier zeigte sich die gute Wirksamkeit und überlegene Verträglichkeit von Acalabrutinib gegenüber Ibrutinib bei unerwünschten Ereignissen aller Grade wie Vorhofflimmern/-flattern (9,4% vs. 16,0%) oder Bluthochdruck (8,6% vs. 22,8%).

## 4 Jahre Nachbeobachtungszeit für Acalabrutinib in der ersten Therapielinie

Die offene, multizentrische, dreiarmlige Phase-III-Studie ELEVATE TN schloss insgesamt 535 Patient:innen mit nicht vorbehandelter CLL ein [7]. Die Patient:innen erhielten 1:1:1-randomisiert Acalabrutinib + Obinutuzumab (A+G), eine Acalabrutinib-Monotherapie (A) oder Obinutuzumab + Chlorambucil (G+Clb). Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) im Vergleich von A+G vs. G+Clb nach

Beurteilung durch einen unabhängigen Untersuchungsausschuss (IRC).

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von mittlerweile 46,9 Monaten wurde das signifikante PFS-Ergebnis der Interimsanalyse bestätigt: Die geschätzte 4-Jahres-PFS-Rate betrug in den Acalabrutinib-Armen 87% (Kombination) bzw. 78% (Monotherapie) vs. 25% im Kontroll-Arm [3] (Abb. 1). Das Risiko für einen Progress gegenüber dem Kontroll-Arm wurde mit A+G um 90% (HR=0,10; 95%-KI: 0,07-0,17; p<0,0001; primärer Endpunkt) und mit der Acalabrutinib-Monotherapie um 81% (HR=0,19; 95%-KI: 0,13-0,28; p<0,0001; sekundärer Endpunkt) reduziert. Bei Mono- und Kombinationstherapie profitierten alle vordefinierten Subgruppen von Acalabrutinib, unabhängig von Hochrisikomerkmale.

Nach 48 Monaten war die Gesamtüberlebens (OS)-Rate in den 3 Studienarmen vergleichbar und betrug 93% (A+G) vs. 88% (A) vs. 88% (G+Clb). Der Cross-over war bei Progress erlaubt und 39% der Patient:innen, die in den Chemoimmuntherapie-Arm randomisiert worden waren, wechselten im Studienverlauf in den Acalabrutinib-mono-Arm. Es sprachen 96,1% der Patient:innen unter A+G vs. 82,5% unter G+Clb auf die Studienmedikation an, 30,7% vs. 13,0% zeigten eine Komplettremission (CR) oder eine CR mit unvollständiger Erholung des Knochenmarks (CRi). Mit der Acalabrutinib-Monotherapie lag die Ansprechrate bei 89,9% und die CR/CRi-Rate bei 11,2%.

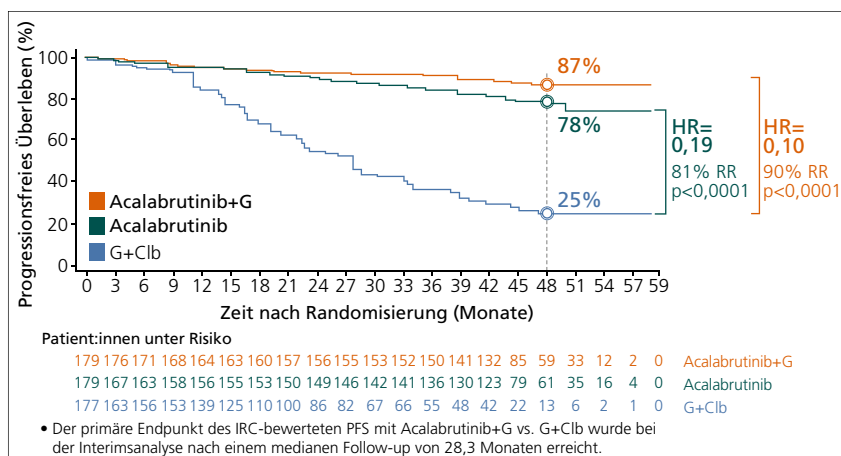


Abb. 1: Prüfvorläufig beurteiltes progressionsfreies Überleben (PFS) in der ELEVATE TN-Studie zur Erstlinienbehandlung der CLL (mod. nach [3]). Clb=Chlorambucil, G=Obinutuzumab, HR=Hazard Ratio, IRC=unabhängiger Untersuchungsausschuss, KI=Konfidenzintervall, RR=Risikoreduktion

## Head-to-head-Vergleich von Acalabrutinib und Ibrutinib

Da Nebenwirkungen therapielimitierend sein können, insbesondere bei

Erkrankungen mit langem Verlauf, ist neben der Wirksamkeit auch die Verträglichkeit bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen. Acalabrutinib wies *in vitro* eine höhere Selektivität für die BTK und eine geringere Off-target-Aktivität im Vergleich zu Ibrutinib auf [8]. Die randomisierte, offene, Phase-III-Nichtunterlegenheitsstudie ELEVATE RR verglich Acalabrutinib (100 mg, bid) vs. Ibrutinib (420 mg, qd) bei 533 Patient:innen mit vorbehandelter CLL und Hochrisikofaktoren (17p- und/oder 11q-Deletion) [6]. Primärer Endpunkt war die Nichtunterlegenheit von Acalabrutinib bezüglich des durch einen IRC beurteilten PFS. Als sekundäre Endpunkte wurden u. a. das Auftreten von Vorhofflimmern jeglichen Grades, Infektionen vom Grad  $\geq 3$  und Richter-Transformationen untersucht.

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt. Mit einem medianen PFS von 38,4 Monaten in beiden Studienarmen und einer Hazard Ratio von 1,00 (95%-KI: 0,79-1,27) wurde der primäre Endpunkt der Nichtunterlegenheit erreicht (Abb. 2). Beim OS wurde ein statistisch nicht signifikanter numerischer Trend zugunsten von Acalabrutinib festgestellt (HR=0,82; 95%-KI: 0,59-1,15). Bezüglich der Inzidenz von Vorhofflimmern/-flattern aller Grade wurde eine signifikant geringere Rate unter Acalabrutinib gegenüber Ibrutinib beobachtet (9,4% vs. 16,0%;  $p=0,023$ ). Die Inzidenzen von Infektionen vom Grad  $\geq 3$  (30,8% vs. 30,0%) und Richter-Transformationen (3,8% vs. 4,9%) waren in beiden Studienarmen vergleichbar.

Nebenwirkungsraten und Verträglichkeit von Acalabrutinib entsprechen

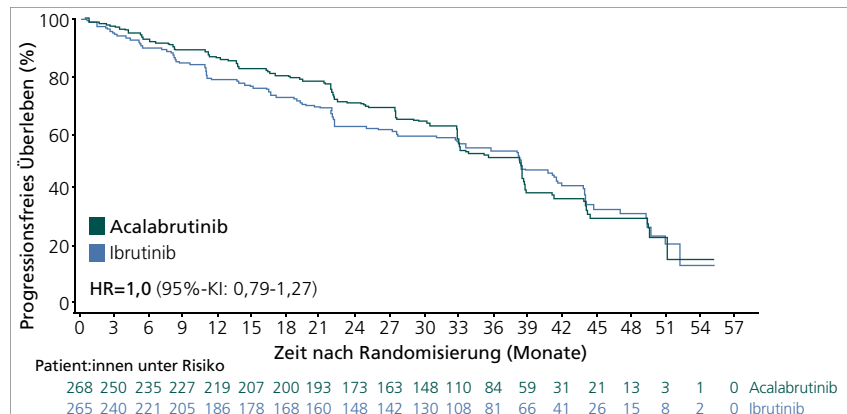


Abb. 2: IRC-beurteiltes progressionsfreies Überleben (PFS) in der ELEVATE RR-Studie zur Behandlung der rezidierten oder refraktären CLL (mod. nach [6]). HR=Hazard Ratio, IRC=unabhängiger Untersuchungsausschuss, KI=Konfidenzintervall

dem bekannten Profil. Unter Acalabrutinib traten Hypertonie (9,4% vs. 23,2%), Gelenkschmerzen (15,8% vs. 22,8%) und Diarrhoe (34,6% vs. 46,0%) seltener auf als unter Ibrutinib. Es brachen 14,7% der Patient:innen im Acalabrutinib- vs. 21,3% der Patient:innen im Ibrutinib-Arm die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

### Fazit für die Praxis

Mit Acalabrutinib steht ein hochselektiver BTKi der zweiten Generation für die zielgerichtete Behandlung erwachsener CLL-Patient:innen ab der Erstlinie zur Verfügung [1]. Im Vergleich mit dem BTKi der ersten Generation wurde für Acalabrutinib eine nicht-unterlegene Wirksamkeit und ein geringeres Risiko für Vorhofflimmern (alle Grade) beobachtet [6]. Mit Acalabrutinib als ein neuer Standard in der CLL-Therapie besteht die Möglichkeit zur langfristigen Krankheitskontrolle [3].

Dr. rer. nat. Ine Schmale

Mit freundlicher Unterstützung von AstraZeneca

1. Fachinformation Calquence®, Stand: Juni 2021.
2. Wendtner CM et al. Onkopedia-Leitlinie Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). Stand September 2020. <http://onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll> (letzter Zugriff: 13.08.2021)
3. Sharman JP et al. EHA 2021, Vortrag und Abstract S148.
4. Sharman JP et al. ASCO 2021, Poster und Abstract 7509.
5. Hillmen P et al. EHA 2021, Vortrag und Abstract S145.
6. Byrd JC et al. J Clin Oncol 2021; doi: 10.1200/JCO.21.01210.
7. Sharman JP et al. Lancet 2020;395:1278-91.
8. Herman SEM et al. Clin Cancer Res 2017; 23:2831-41.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

#### Calquence® 100 mg Hartkapseln

**Wirkstoff:** Acalabrutinib. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Jede Hartkapsel enthält 100 mg Acalabrutinib. **Sonstige Bestandteile:** Kapselinhalt: Mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, vorverkleisterte Stärke (Mais), Magnesiumstearat (E470b), Poly(O-carboxymethyl)stärke-Natriumsalz; Kapselhülle: Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid-hydroxid x H<sub>2</sub>O (E172), Indigocarmin (E132); **Druckfarbe:** Schellack, Eisen(II,III)-oxid (E172), Propylenglycol (E1520), Ammoniak-Lösung. **Anwendungsgebiete:** Calquence als Monotherapie oder in Kombination mit Obinutuzumab ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert. Calquence als Monotherapie ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) indiziert, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Nebenwirkungen:** **Monotherapie:** *Sehr häufig:* Infektion der oberen Atemwege, Sinusitis, sekundäre Primärtumoren, Neutropenie, Anämie, Kopfschmerzen, Schwindel, Hämatom, Prellungen, Petechien, Hämorrhagie/Hämatom, Diarrhoe, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Hautausschlag, muskuloskeletale Schmerzen, Arthralgie, Fatigue, Hämoglobin verringert, absolute Neutrophilenzahl verringert, Thrombozyten verringert. *Häufig:* Pneumonie, Harnwegsinfektion, Nasopharyngitis, Bronchitis, Herpes-Virus-Infektionen, nichtmelanozytärer Hautkrebs, sekundäre Primärtumoren (ohne nichtmelanozytären Hautkrebs), Thrombozytopenie, Vorhofflimmern/-flattern, Ekchymose, gastrointestinale Blutung, intrakranielle Blutung, Epistaxis, Asthenie. *Gelegentlich:* Aspergillus-Infektionen, Hepatitis-B-Reaktivierung, Lymphozytose, Tumorlyse-Syndrom. **Kombinationstherapie:** *Sehr häufig:* Infektion der oberen Atemwege, Sinusitis, Nasopharyngitis, Harnwegsinfektion, Pneumonie, sekundäre Primärtumoren, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Kopfschmerzen, Schwindel, Hämatom, Prellungen, Petechien, Hämorrhagie/Hämatom, Diarrhoe, Übelkeit, Verstopfung, Erbrechen, Abdominalschmerzen, Hautausschlag, muskuloskeletale Schmerzen, Arthralgie, Fatigue, absolute Neutrophilenzahl verringert, Thrombozyten verringert, Hämoglobin verringert. *Häufig:* Bronchitis, Herpes-Virus-Infektionen, nichtmelanozytärer Hautkrebs, sekundäre Primärtumoren (ohne nichtmelanozytären Hautkrebs), Vorhofflimmern/-flattern, Ekchymose, gastrointestinale Blutung, Epistaxis, Asthenie. *Gelegentlich:* progressive multifokale Leukoenzephalopathie, Hepatitis-B-Reaktivierung, Lymphozytose, Tumorlyse-Syndrom, intrakranielle Blutung. *Sehr selten:* Aspergillus-Infektionen. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH, 22876 Wedel, E-Mail: [azinfo@astrazeneca.com](mailto:azinfo@astrazeneca.com), [www.astrazeneca.de](http://www.astrazeneca.de), Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660. Stand: Juni 2021.

DE-36834/2021

DE-38267



## Kommentar

**Nachgefragt bei Dr. med. Julia von Tresckow, Oberärztin und Leiterin des Schwerpunkts für indolente Lymphome und chronische lymphatische Leukämie in der Klinik für Hämatologie und Stammzelltransplantation am Universitätsklinikum Essen**

„Bereits in den Zulassungsstudien, den Phase-III-Studien ASCEND und ELEVATE TN, zeigte Acalabrutinib als Monotherapie und in Kombination mit Obinutuzumab bei therapienaiven Patient:innen mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) sowie als Monotherapie bei bereits vorbehandelten Patient:innen ein signifikant überlegenes progressionsfreies Überleben und gutes Verträglichkeitsprofil gegenüber Standard-Chemoimmuntherapien. Bemerkenswert war, dass die Patient:innen über alle Subgruppen hinweg von Acalabrutinib profitierten – und das unabhängig von Hochrisikmerkmalen.

Im Long-Term-Follow-up der Studie ELEVATE TN über im Median 47

Monate, dessen Ergebnisse jetzt auf dem ASCO und EHA vorgestellt wurden, konnte gezeigt werden, dass das überzeugende Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil von Acalabrutinib als Mono- und Kombinationstherapie bei zuvor unbehandelten Patient:innen mit CLL auch langfristig über 4 Jahre bestehen blieb. Das ist ein großer Vorteil für CLL-Patient:innen, die zumeist ein höheres Lebensalter und Begleiterkrankungen aufweisen. Das günstige Verträglichkeitsprofil von Acalabrutinib ist bei der Krankheitskontrolle möglicherweise von Vorteil. Auch durch die hohe BTK-Inhibition über 24 Stunden und die perorale, ambulante Anwendung kann Acalabrutinib eine verlässliche Therapie ermöglichen.“



## Kommentar

**Nachgefragt bei Prof. Dr. med. Stephan Stilgenbauer, Ärztlicher Direktor des Comprehensive Cancer Center Ulm (CCCU), Leiter der Early Clinical Trials Unit (ECTU) CCCU, Leiter der Sektion CLL in der Klinik für Innere Medizin III am Universitätsklinikum Ulm**

„Acalabrutinib oder Ibrutinib? In den Zulassungsstudien ASCEND und ELEVATE TN überzeugte Acalabrutinib bei der Therapie der CLL im Vergleich zu einer Chemoimmuntherapie und im Rezidiv zusätzlich im Vergleich zu der Kombination aus Idelalisib und Rituximab. Ein direkter Vergleich zwischen Ibrutinib und Acalabrutinib stand bisher jedoch aus.

Mit großer Spannung wurden daher die Ergebnisse der ELEVATE RR-Studie bei vorbehandelten Patient:innen mit CLL erwartet. Diese zeigen, dass Acalabrutinib, bezogen auf das progressionsfreie Überleben, Ibrutinib nicht unterlegen ist. Bezogen auf das Gesamtüberleben ergab sich ein

numerischer Trend zugunsten des BTK-Inhibitors der zweiten Generation. Vorteile zeigten sich im Nebenwirkungsprofil: Eine statistisch signifikante, geringere Inzidenz von Vorhofflimmern aller Grade und weniger Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse der Head-to-head-Studie bei Erwachsenen mit zuvor behandelter Hochrisiko-CLL für Acalabrutinib als Therapie der Wahl. Das günstige Verträglichkeitsprofil kann Ärzt:innen und Patient:innen eine verlässliche, kontinuierliche CLL-Therapie ermöglichen und damit eine neue Perspektive in der Behandlung eröffnen.“