

01. März 2019

CLL: Chemotherapiefreie Kombinationstherapien und therapeutische Relevanz der MRD-Negativität

Für die Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) gibt es bereits zugelassene Therapien ohne Chemotherapie: den Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Ibrutinib für die Erstlinie und das Rezidiv, den Phosphatidylinositol-3-Kinase (PI3K)-Inhibitor Idelalisib in Kombination mit Rituximab beim Rezidiv und den BCL2-Inhibitor Venetoclax, der beim Rezidiv und TP53del/mut oder nach Kinaseinhibitor-Versagen zugelassen ist. Der Nachteil dieser Therapien ist, dass sie dauerhaft gegeben werden müssen. Von einer chemotherapiefreien Kombinationstherapie erhoffe man sich tiefere Remissionen, um ein längeres progressionsfreies Überleben (PFS) zu erreichen, und eine Begrenzung der Therapiedauer, damit die therapiefreien Intervalle länger werden, die Compliance steigt und die Therapiekosten reduziert werden, erläuterte PD Dr. Barbara Eichhorst, Köln.

Seit November 2018 ist Venetoclax (V) in Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab (R) bei Erwachsenen mit rezidivierender/refraktärer CLL (r/r CLL) ab der Zweitlinie zugelassen. Damit bietet sich erstmals die Möglichkeit einer chemotherapiefreien CLL-Behandlung mit begrenzter Dauer (max. 24 Monate). In der zulassungsrelevanten Studie MURANO wurde mit VR das Progressionsrisiko um 83% reduziert (HR=0,17; 95%-KI: 0,11-0,25; $p < 0,0001$) und das Gesamtüberleben (OS) verlängert (HR=0,48; 95%-KI: 0,25-0,90; $p < 0,0186$). 93% der Patienten sprachen auf VR an, laut Prüferärzten erreichten rund 27% eine komplette Remission (CR/CRi), ein unabhängiges Review-Komitee stellte hingegen nur 8% fest. Ca. 60% erreichten mit VR eine anhaltende nicht nachweisbare minimale residuelle Resterkrankung (MRD: $< 10^{-4}$). Bezüglich der unerwünschten Wirkungen (AEs) erscheine VR eher wie eine Chemoimmuntherapie, meinte Eichhorst. 58% zeigten eine Neutropenie. „Neutropenien als Hauptnebenwirkung können aber gut mit G-CSF behandelt werden, sodass viele Patienten nicht so lange in Neutropie sind wie bei einer Chemoimmuntherapie“, so Eichhorst.

Weitere chemotherapiefreie Kombinationen, die in Studien untersucht werden, sind Obinutuzumab + Venetoclax (CLL 14-Studie) sowie Ibrutinib + Venetoclax (CAPTIVATE-Studie) und die Dreifachkombination Venetoclax + Ibrutinib + Obinutuzumab (GAIA-Studie).

Prof. Dr. Stephan Stilgenbauer, Homburg, legte die therapeutische Relevanz der MRD-Negativität anhand von Studien dar. In der CLL8-Studie, die FC und FCR in der Primärtherapie verglich, waren PFS und OS unabhängig von der Therapieart stark von der Tiefe der MRD-Negativität abhängig. Patienten, die MRD-positiv blieben (MRD-Level $\geq 10^{-2}$), hatten das schlechteste Outcome (mPFS: 15,4 Monate; mOS: 48,4 Monate), Patienten mit intermediärem MRD-Level ($\geq 10^{-4}$ bis $< 10^{-2}$) schnitten besser ab (mPFS: 40,5 Monate; mOS: nicht erreicht) und MRD-negative Patienten ($< 10^{-4}$) hatten das beste Outcome (mPFS: 68,7 Monate; mOS: nicht erreicht).

In der CLL3X-Studie wurde prospektiv die Rolle der MRD nach allogener Stammzelltransplantation (alloSCT) untersucht. Patienten können direkt nach einer alloSCT MRD-negativ sein oder nach immunmodulatorischen Manövern MRD-Negativität erreichen. Auch in dieser Studie zeigte sich, dass Patienten, die MRD-positiv bleiben, ein schlechteres Outcome haben als MRD-negative Patienten. Die Studie M13-982 untersuchte Venetoclax als Monotherapie bei r/r CLL mit 17p-Deletion. Etwa ein Drittel aller Patienten erreichte eine MRD-Negativität und diese Patienten hatten ein besseres Outcome. Bei der CLARITY-Studie zur Kombination von Ibrutinib + Venetoclax fand ein sehr umfassendes MRD-Monitoring statt. Der Verlauf der MRD-Negativität zeigte, dass zu Beginn der

Therapie unter Ibrutinib alleine noch MRD im peripheren Blut und Knochenmark nachweisbar ist. Sobald Venetoclax dazu kommt, steigt die Rate an Patienten, die MRD-negativ werden. Mit dieser Kombination zweier chemotherapiefreier Substanzen könnten ein tiefes Ansprechen und MRD-Negativität erreicht werden, so Stilgenbauer.

Auch in der MURANO-Studie, die VR vs. Bendamustin + Rituximab (BR) untersuchte, wurde ein kontinuierliches MRD-Monitoring durchgeführt. Nach 9 Monaten lag die MRD-Negativitätsrate im peripheren Blut bei 62% im VR-Arm und bei 13% im BR-Arm. Wenn MRD-Negativität erreicht wurde, hatten die Patienten ein besseres langanhaltendes krankheitsfreies Überleben. Erste Ergebnisse aus der Run-in-Phase der CLL14-Studie zu Obinutuzumab + Venetoclax zeigten, dass 3 Monate nach Therapieende 91% der Patienten (11/12) MRD-negativ waren.

Stilgenbauer fasste zusammen, dass sowohl unter konventioneller Chemo(immun)therapie als auch nach alloSCT eine MRD-Negativität mit besserem PFS und OS assoziiert ist. Mit Venetoclax-basierten Therapien ließen sich ein tiefes Ansprechen und hohe MRD-Negativitätsraten erzielen. Chemotherapiefreie Behandlungen werden möglich und Kombinationstherapien scheinen noch wirksamer zu sein. Eine endliche Therapiedauer sei mit neuen, chemotherapie-freien Behandlungen möglich, die zu tiefen, langanhaltenden, MRD-negativen Remissionen zu führen scheinen. Eine Heilung sei zwar noch nicht möglich, so Stilgenbauer, aber die Patienten sterben nicht mehr an der CLL.

um

Quelle: Satellitensymposium „Grenzen in der CLL-Therapie bewegen: Endlich. Zielgerichtet. Richtungsweisend.“, DGHO, 30.09.2018, Wien; Veranstalter: AbbVie