

## ACE-LY-004-Studie: Acalabrutinib mono erzielt hohe Gesamtansprechraten bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Mantelzelllymphom

**Das Mantelzelllymphom (MCL) ist ein aggressives B-Zell non-Hodgkin Lymphom mit einer schlechten Prognose. Patienten mit rezidiviertem/refraktärem MCL (r/rMCL) zeigen geringe Gesamtansprechraten (ORR) und kurze Remissionen. Die Bruton-Tyrosinkinase (BTK) ist ein klinisch validiertes Target bei MCL. Acalabrutinib (ACP-196) ist ein hoch selektiver, kovalenter Inhibitor der BTK. Die Phase-II-Studie ACE-LY-004 untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit der Acalabrutinib-Monotherapie bei Patienten mit r/rMCL.**

Die ORR (Prüfarztbewertung) betrug 81% (95%-KI: 73%-87%), wobei 40% (95%-KI: 31%-49%) ein komplettes Ansprechen (CR) erreichten, 9% (95%-KI: 5%-15%) eine stabile Erkrankung (SD) und 8% (95%-KI: 4%-14%) einen Progressiv (PD) aufwiesen. Zwischen der Prüfarztbewertung der ORR bzw. CR und der Beurteilung durch ein independent review committee bestand eine hohe Konkordanz (91% bzw. 94%). ORR und CR waren in allen vordefinierten Subgruppen (Alter, Tumormasse  $\geq 10$  cm, Anzahl/Art der Vortherapien) konsistent. Der mediane Zeitraum bis zum Ansprechen (TTR) betrug 1,9 Monate (Range: 1,5-4,4). Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) wurde nicht erreicht; die 12-Monats-DOR lag bei 72% (95%-KI: 62%-80%). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) wurden nicht erreicht. Das 12-Monats-PFS bzw. -OS betrug 67% (95%-KI: 58%-75%) bzw. 87% (95%-KI: 79%-92%).

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (AEs,  $\geq 20\%$ ) waren vorwiegend vom Grad 1/2 und beinhalteten Kopfschmerzen (38%), Diarrhö (31%), Fatigue (27%) und Myalgie (21%). Grade 3/4 AEs ( $\geq 5\%$ ) waren Neutropenie (10%), Anämie (9%) und Pneumonie (5%). In einem Fall kam Grad 3 Hypertension (1%) vor. Vorhofflimmern trat nicht auf. Die häufigsten Blutungsereignisse waren Kontusion (13%) und Petechien (9%). Alle Blutungsereignisse waren vom Grad 1/2, außer bei einem Patienten mit einer GI-Ulkus-Vorgeschichte, bei ihm trat eine Grad 3 gastrointestinale Hämorrhagie auf. Ein Tumorlyse-Syndrom (Grade  $\geq 3$ ) wurde in 3 Patienten (2%) berichtet und trat in allen Fällen nach Behandlungsabbruch wegen Krankheitsprogression auf. Bei 8 Patienten (6%) trat ein Zweitmalignom auf, wobei es sich bei 4 Fällen um Hauttumoren handelte. 1 Grad 5 AE wurde bei einem Patienten mit Aortenstenose berichtet, der daran verstarb. Die mediane relative Dosisintensität (Verhältnis der tatsächlichen zur geplanten kumulativen Dosis während der Medikamentenexpositionszeit) betrug 99% (Range: 27%-100%). Zum Therapieabbruch kam es vorwiegend wegen des Fortschreitens der Erkrankung (31%) und aufgrund von unerwünschten Wirkungen (6%). Zum Zeitpunkt des Cutoffs waren noch 56% der Patienten in Behandlung.

Bei Patienten mit r/rMCL führte die Monotherapie mit Acalabrutinib zu dauerhaften und klinisch bedeutenden hohen Gesamt- (ORR) und kompletten (CR) Ansprechraten bei günstigem Sicherheitsprofil, mit geringer Frequenz und Schweregrad der unerwünschten Wirkungen (AE) und wenigen AE-bedingten Therapieabbrüchen. Wegen des günstigen Nutzen-Risiko-Profiles stellt Acalabrutinib eine vielversprechende Behandlungsoption bei r/rMCL dar.

(übers. von um)

Wang M, Rule S, Zinzani PL et al. Efficacy and Safety of Acalabrutinib Monotherapy in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma in the Phase 2 ACE-LY-004 Study. Session 623. Mantle Cell, Follicular,

and Other Indolent B-Cell Lymphoma – Clinical Studies: Mantle Cell Lymphoma, New Therapies, presented at ASH 2017, Abstract 155.

*Quelle: ASH 2017*