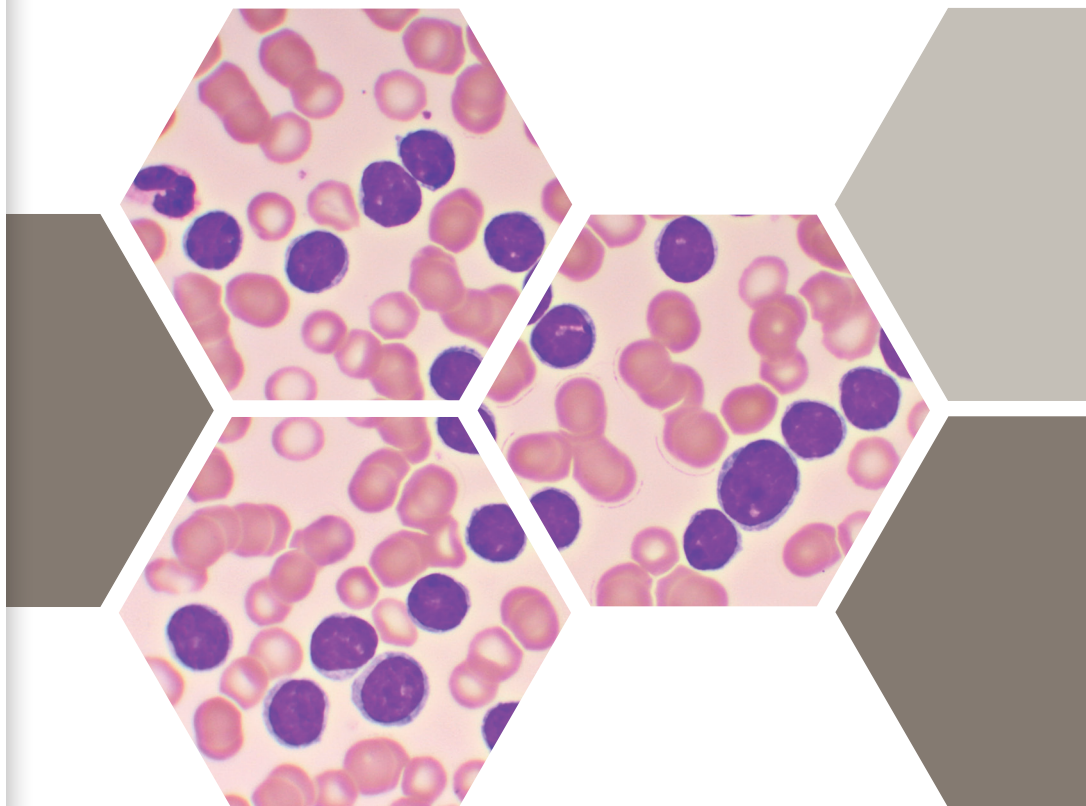


Ibrutinib (IMBRUVICA®) + Venetoclax in der CLL-Erstlinientherapie



Ein Service von:

Seite 3	Editorial
Seite 4-5	Zielgerichtete Therapie der CLL
Seite 6-9	Klinische Evidenz zur Wirksamkeit von I+V
Seite 10-11	Phase-II-Studie CAPTIVATE
Seite 12	Explorative Analyse GLOW und CAPTIVATE / Klinische Evidenz zur Verträglichkeit von I+V
Seite 13	Ibrutinib-Einleitung reduzierte TLS-Risiko
Seite 14	Klinische Evidenz zu Resistenzmutationen und Zweitlinientherapie nach I+V
Seite 15	Literatur & Impressum

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Daher ist es wichtig, jeden Verdacht auf Nebenwirkungen in Verbindung mit diesem Arzneimittel zu melden.

IMBRUVICA® 140/280/420/560 mg Filmtabletten. Wirkstoff: Ibrutinib. **Zusammensetzung:** Jede 140/280/420/560 mg Filmtabl. enth. 140/280/420 bzw. 560 mg Ibrutinib. Sonst. Bestandt.: Hochdisp. Siliciumdioxid, Croscarmellose-Natrium, Lactose-Monohydr., Magnesiumstearat, mikrokrist. Cellulose, Povidon, Natriumdodecylsulfat (E487), Macrogol, Poly(vinylalkohol), Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(II,III)-oxid (E172, 140 mg, 280 mg u. 420 mg Filmtabl.), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172, 140 mg, 420 mg u. 560 mg Filmtabl.), Eisen(III)-hydroxid-oxid (E172, 280 mg u. 560 mg Filmtabl.). **Anw.geb.:** Als Einzelsubstanz z. Bhdlg. erw. Pat. m. rezidiv. od. refrakt. Mantelzell-Lymphom (MCL). Als Einzelsubstanz od. in Komb. m. Rituximab od. m. Obinutuzumab od. m. Venetoclax z. Bhdlg. erw. Pat. m. nicht vorbd. chron. lymphatischer Leukämie (CLL). Als Einzelsubstanz od. i. Komb. m. Bendamustin u. Rituximab (BR) z. Bhdlg. erw. Pat. m. CLL, d. mind. eine vorangeh. Therapie erhalten haben. Als Einzelsubstanz z. Bhdlg. erw. Pat. m. Morbus Waldenström (MW), d. mind. eine vorangeh. Therapie erhalten haben, od. zur Erstlinien-Therapie b. Pat., d. für eine Chemo-Immuntherapie nicht geeignet sind. In Komb. m. Rituximab z. Bhdlg. erw. Pat. m. MW. **Gegenanz.:** Überempf. gg. d. Wirkst. od. e. d. sonst. Bestandt.; gleichz. Anw. v. Präp., d. Johanniskraut enth.; gleichz. Einn. zus. m. Grapefruit od. Bitterorangensaft; Schwangerschaft (währ. d. Einn. u. bis zu 3 Mon. danach unter Anw. e. äußerst zuverläss. Verhüt.methode); Stillzeit. **Nebenwirk.:** Pneumonie, Infekt. d. ob. Atemwege, Infekt. d. Haut, Neutropenie, Thrombozytopenie, Lymphozytose, Schwindel, Kopfschm., Blutung, Bluterguss, Hypertonie, Diarrhö, Erbr., Stomatitis, Übelk., Obstip., Dyspepsie, Hautausschlag, Arthralgie, Muskelspasmen, muskuloskelettale Schm., Fieber, periph. Ödeme, erhöh. Blutkreatininspiegel, Sepsis, Harnwegsinfekt., Sinusitis, nicht-melanozytärer Hautkrebs, Basalzellkarzinom, Plattenepithelzellkarzinom, febrile Neutropenie, Leukozytose, interstit. Lungenerkr., Hyperurikämie, periph. Neuropathie, Verschwommensehen, Herzinsuff., Vorhofflimmern, Nasenbluten, Petechien, Urtikaria, Erythem, Onychoklasie, akute Nierenschädigung, Kryptokokken-Infekt., Pneumocystis-Infekt., Aspergillus-Infekt., Hep.-B-Reaktivrg., Tumorsyndrome, zerebrovask. Vorfall, transitorische ischämische Attacke, ischämischer Schlaganfall, Augenblutung (in manch. Fällen m. Sehverlust verb.), ventrik. Tachyarrhythm., Herzstillstand, subdurales Hämatom, Leberversagen, Angioödem, Pannikulitis, neutroph. Dermatosen, Granulom pyogen, kutane Vaskulitis, Leukostasesyndr., Stevens-Johnson-Syndr. **Verschreibungspflichtig. Warnhinw.:** Arzneim. f. Kdr. unzugängl. aufbew.. **Weit. Ang.:** siehe Fachinformation u.a. zu Wechselwirkungen. **Pharmazeut. Unternehmer:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgien. **Örtl. Vertreter für Deutschland:** Janssen-Cilag GmbH, Johnson & Johnson Platz 1, D-41470 Neuss. **Stand d. Inform.:** 08/24.

Imbruvica® wurde gemeinsam mit Pharmacyclics (ein Unternehmen der AbbVie-Gruppe) entwickelt. Janssen-Cilag International NV ist Inhaber der arzneimittelrechtlichen Marktzulassung. Die Janssen-Cilag GmbH ist allein für den Inhalt dieses Materials verantwortlich.

Editorial

Die Zulassung des ersten Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitors Ibrutinib stellte einen Wendepunkt in der Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) dar. Gegenüber den bis dahin eingesetzten Chemo(immun)-therapien erwies sich Ibrutinib in allen Alters- und Fitnessgruppen als überlegen in der Wirksamkeit bei guter Handhabbarkeit der Nebenwirkungen [1-5]. Es folgten weitere zielgerichtete Therapieoptionen, wie der Inhibitor des B-Zell-Lymphom-2(BCL2)-Proteins Venetoclax, der ebenfalls eine zentrale pathophysiologische Schaltstelle in CLL-Zellen adressiert [6]. So verdrängten diese Substanzen zunehmend die klassischen Chemo(immun)therapien aus der CLL-Erstlinientherapie.

Mit der Zulassung zielgerichteter Substanzen wurde auch das therapeutische Potenzial einer gleichzeitigen Blockade von BTK und BCL2 erkannt [7]. Dieser Ansatz bestätigte sich eindrücklich in der Studie GLOW, aus der die Zulassung der ersten rein oralen, zeitlich begrenzten Therapieoption in der CLL-Erstlinientherapie, bestehend aus Ibrutinib + Venetoclax, hervorging [8]. Diese Studie zeigte, dass Ibrutinib + Venetoclax bei älteren und relevant komorbiden Patient:innen gegenüber der Kombination aus dem Zytostatikum Chlorambucil und dem anti-CD20-Antikörper Obinutuzumab einen nominellen und klinisch

relevanten Vorteil im progressionsfreien Überleben und im Gesamtüberleben bewirkte [9].

Aufgrund dieser überzeugenden Ergebnisse nimmt Ibrutinib + Venetoclax als erste rein orale, zeitlich begrenzte Therapieoption eine zentrale Stellung in der CLL-Erstlinientherapie ein [10]. Die Kombination wird in dieser Situation gemäß Onkopedia-Leitlinie zur CLL als gleichwertige Therapieoption für alle genetischen Variationen empfohlen, einschließlich der CLL-Hochrisikopatient:innen [10]. Eine primäre Empfehlung für die Kombinationstherapie gilt für Patient:innen mit mutiertem IgHV-Status und bei denjenigen mit unmutiertem IgHV-Status [10]. Hinzu kommt, dass die Kombination Ibrutinib + Venetoclax in Hinsicht auf Patientenakzeptanz und Einfachheit der Durchführung gegenüber kontinuierlichen Langzeittherapien und intravenösen Therapien, selbst wenn diese zeitlich begrenzt sind, erhebliche Vorteile bietet.

Mit dem vorliegenden Wirkstoffprofil erhalten die Leserinnen und Leser eine kompakte Übersicht über die pathophysiologische Rationale und die klinische Evidenz zu Ibrutinib + Venetoclax in der CLL-Erstlinientherapie, die somit ein hilfreicher Begleiter im ärztlichen Alltag sein kann.



**Prof. Dr. med.
Martin Trepel**

*Universitätsklinikum
Augsburg*

Prof. Dr. med. Martin Trepel

Editorial

Zielgerichtete Therapie

Studie GLOW

Studie CAPTIVATE

Verträglichkeit

TLS-Risiko

Fazit

Fast 14.000 Patient:innen erkranken in Deutschland jährlich an einer Leukämie. Mit einem Anteil von 38% ist die CLL dabei die häufigste Form [11]. Sie stellt eine biologisch und klinisch sehr heterogene Erkrankung dar, deren Ursache bislang

nicht eindeutig geklärt ist [10]. Die alters-adjustierte Inzidenz liegt bei 4-5 pro 100.000 Einwohner pro Jahr [12]. Das Medianalter bei Diagnose beträgt 70 Jahre [10]. Im Geschlechtervergleich sind fast doppelt so viele Männer wie Frauen von einer CLL betroffen [10].

Zielgerichtete Therapie der CLL

BTK-Inhibition

Zielgerichtete Therapien haben die CLL-Erstlinientherapie revolutioniert und chemotherapiebasierte Ansätze weitestgehend verdrängt [10, 13]. Eingeleitet wurde diese Entwicklung maßgeblich durch eine zielgerichtete Blockade der BTK mit dem oralen *first-in-class* BTK-Inhibitor Ibrutinib (IMBRUVICA®) [13, 14]. Die BTK ist eine zentrale Kinase im bei der CLL pathophysiologisch entscheidenden B-Zellrezeptor-Signalweg [15]. Eine BTK-Inhibition hemmt die Proliferation und Aktivierung von CLL-Zellen [13].

Ibrutinib ist der BTK-Inhibitor mit der längsten und breitesten Evidenz hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Überlegenheit zu anderen Therapien für die CLL. Zu dessen Einsatz als Einzelsubstanz in der CLL-Therapie liegen umfassende klinische Daten mit einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 10 Jahren vor [16]. In der Phase-III-Studie RESONATE-2 lag die geschätzte Rate für das progressionsfreie

Überleben (progression-free survival, PFS) unter kontinuierlicher Anwendung des BTK-Inhibitors nach 9 Jahren bei 49,7%, die 9-Jahres-Gesamtüberlebens(overall survival, OS)-Rate betrug 68% [16]. Der Anteil der Patient:innen mit Komplettansprechen (complete response, CR) oder CR mit unvollständiger Knochenmarkregeneration (CR incomplete, CRi) lag unter Ibrutinib in dieser Studie bei 36% [16].

Erste rein orale, zeitlich begrenzte Therapie mit Ibrutinib und Venetoclax

Bereits vor knapp 10 Jahren lieferten Untersuchungen erste Hinweise, nach denen eine Kombination von Ibrutinib mit dem oralen, selektiven BCL2-Inhibitor Venetoclax pharmakologisch sinnvoll sein kann [7]. BCL2 ist ein mitochondriales Membranprotein, dessen Überexpression in CLL-Zellen mit einem Apoptosedefekt in Verbindung steht [10, 13, 17]. Entsprechend induziert eine BCL2-Blockade die Apoptose in CLL-Zellen [18].

Ein zentraler Aspekt der Kombination von Ibrutinib und Venetoclax (I+V) ist, dass diese Wirkstoffe auf die beiden pathophysiologisch wohl entscheidendsten Moleküle in der CLL-Biologie abzielen (Abb. 1). Ibrutinib wirkt unter anderem auf CLL-Zellen, die sich in der protektiven Mikroumgebung in den Lymphknoten befinden. Durch Inaktivierung der BTK, inhibiert Ibrutinib den Signalpfad des B-Zell-Antigen-Rezeptors (BCR). Zusätzlich führt dies zur Herabregulierung entscheidender

Zelladhäsionsmoleküle. In der Folge lösen sich die CLL-Zellen aus den Nischen in Knochenmark und Lymphknoten, ebenso wie von den Nests-like-Zellen [19]. Folglich kann Venetoclax als BCL2-Antagonist wirksamer eine Apoptose der CLL-Zellen einleiten, weil die CLL-Zellen keine überlebens- und wachstumsfördernden Signale u.a. aus den Stromazellen des Lymphknotens und Knochenmarks mehr erhalten [13]. Darüber hinaus erhöht die Therapie mit Ibrutinib die Sensitivität der CLL-Zellen

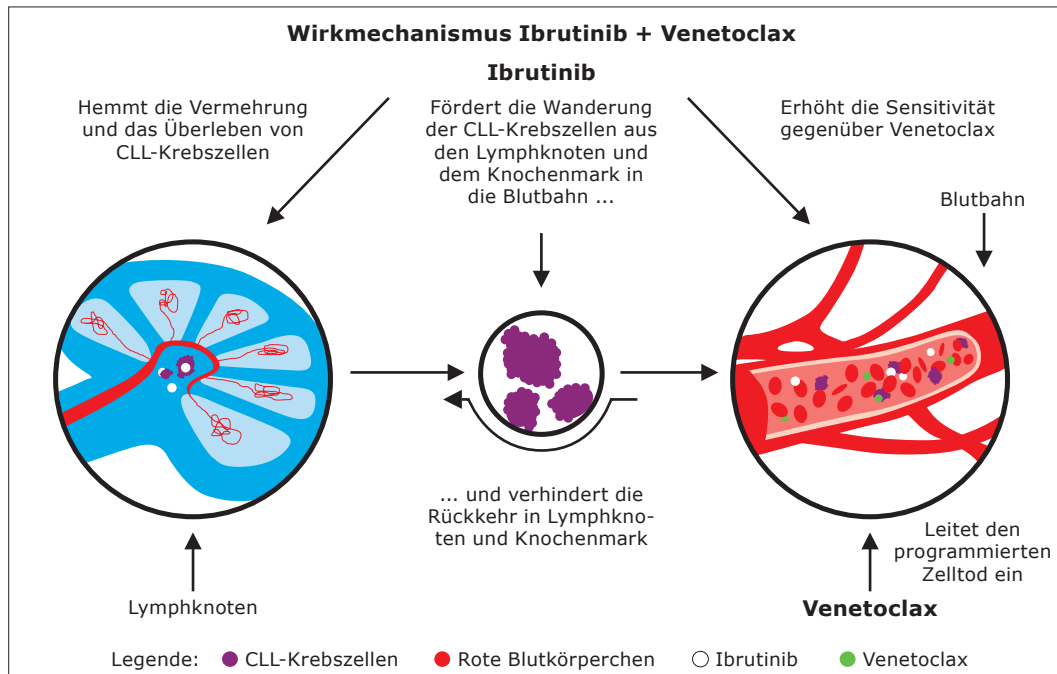
Editorial ☐Zielgerichtete Therapie ☒Studie GLOW ☐Studie CAPTIVATE ☐Verträglichkeit ☐TLS-Risiko ☐Fazit ☐

Abb. 1: Synergistische Wirkmechanismen von Ibrutinib und Venetoclax (mod. nach [20]). CLL=chronische lymphatische Leukämie

Editorial

Zielgerichtete Therapie

Studie GLOW

Studie CAPTIVATE

Verträglichkeit

TLS-Risiko

Fazit

gegenüber Venetoclax, indem die BTK-Inhibition die Level des myeloischen Leukämie-Zell-differenzierungsproteins MCL-1 und von BCL-XL reduziert. Dies bedingt eine höhere Abhängigkeit vom BCL2-Signalfad [19].

Die Zulassung der ersten, rein oralen, zeitlich begrenzten Therapie mit I+V fußt auf den Ergebnissen der GLOW-Studie, ergänzt um wichtige Erkenntnisse aus der CAPTIVATE-Studie. Insgesamt schaffen diese Studien eine breite Evidenzbasis, der eine Nachbeobachtungszeit von bis zu 5,5 Jahren zugrunde liegt. Demzufolge erwies sich die Kombination aus I+V als hochwirksam und gut handhabbar hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils, unabhängig von Alter, Fitness oder molekularen bzw. zytogenetischen Risikofaktoren [8, 20].

I+V bildet einen zentralen Pfeiler in der CLL-Erstlinientherapie

In der aktuellen Onkopedia-Leitlinie zur Therapie der CLL nimmt die Kombination I+V eine zentrale Stellung ein. Ihr Einsatz wird als eine Option bei allen therapiepflichtigen Patient:innen empfohlen – und dies unabhängig von den bei der CLL relevanten molekularen bzw. zytogenetischen Risikofaktoren: Deletionen im Chromosom 17 (del(17p)) oder Mutationen im Gen TP53 (*TP53m*), einem komplexen Karyotyp, einem mutierten oder unmutierten Status in den Genen der variablen Region der Immunglobulin-Schwerkette (immunoglobulin heavy-chain variable genes, IgHV) [10].

Klinische Evidenz zur Wirksamkeit von I+V

Phase-III-Studie GLOW

Studiendesign

Die offene, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie GLOW untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit von I+V im Vergleich zu der Kombination aus Chlorambucil + Obinutuzumab (Clb+O) (Abb. 2). Eingeschlossen wurden therapienaive Patient:innen mit CLL oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL), die mindestens 65 Jahre alt waren. Es wurden

auch Patient:innen im Alter zwischen 18-64 Jahren eingeschlossen, wenn sie auf der Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) einen Wert > 6 erreichten oder eine Kreatinin-Clearance von < 70 ml/min aufwiesen. Ein wichtiges Ausschlusskriterium bildete der Nachweis der Risikofaktoren del(17p) oder *TP53m*. Die Patient:innen wurden unter anderem nach dem IgHV-Mutationsstatus stratifiziert [8].

Im Studienarm mit I+V erhielten die Patient:innen (n=106) in der Lead-In-Phase 3 Zyklen

(à 28 Tage) Ibrutinib als Einzelsubstanz (420 mg einmal täglich [qd]), gefolgt von 12 Zyklen der Kombination aus I+V. Für Venetoclax folgte zwischen Zyklus 4 und 5 eine schrittweise Aufdosierung über 5 Wochen (20 mg qd auf 400 mg qd, gefolgt von 400 mg qd). Im Kontrollarm mit Clb+O (n=105) erhielten die Studienpatient:innen 6 Zyklen Obinutuzumab (1.000 mg qd i.v.) und Chlorambucil gemäß Zulassung. Nach Abschluss der rein oralen, zeitlich begrenzten Therapie mit I+V konnten Patient:innen, die zu diesem Zeitpunkt einen von einem unabhängigen Komitee (independent review committee, IRC) bestätigten Krankheitsprogress aufwiesen, auf eine kontinuierliche Therapie mit Ibrutinib als Einzelsubstanz eingestellt werden [8]. Den primären Endpunkt der GLOW-Studie bildete

das PFS gemäß IRC. Sekundäre Endpunkte umfassten die höchste Rate einer nicht nachweisbaren minimalen Resterkrankung (undetectable minimal residual disease, uMRD; $< 10^{-4}$) im Knochenmark, die CR-Rate, die Gesamtansprechrate (ORR), das OS, die Zeit bis zur Einleitung einer nachfolgenden Therapielinie (time to next treatment, TTNT) sowie die Sicherheit [8].

Patient:innencharakteristika und Ergebnisse

Den aktuellen Ergebnissen der GLOW-Studie liegt eine mediane Nachbeobachtungszeit von 67 Monaten zugrunde [21]. In der Gesamtpopulation lag das mediane Alter der Studienteilnehmer:innen in beiden Armen bei 71,0 Jahren. Der mediane Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)-Score betrug im I+V-Arm 9 (Bereich, 1-20) und im

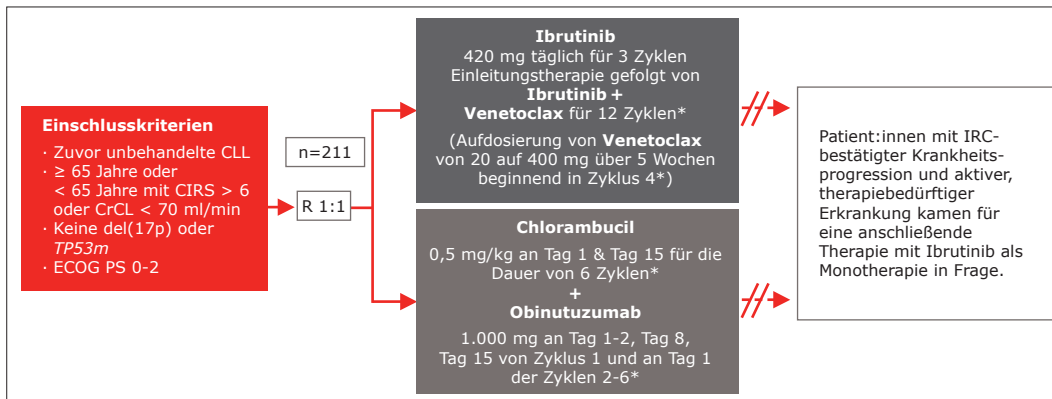
Editorial ☐Zielgerichtete Therapie ☐Studie GLOW ☒Studie CAPTIVATE ☐Verträglichkeit ☐TLS-Risiko ☐Fazit ☐

Abb. 2: Design der Phase-III-Studie GLOW; (mod. nach [8]). * 1 Zyklus=28 Tage; CIRS=Cumulative Illness Rating Scale. CLL=chronische lymphatische Leukämie; CrCL=Kreatinin-Clearance; del(17p)=Deletionen im Chromosom 17; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; IRC=Unabhängiges Prüfkomitee; PS=Performance Status; R=Randomisierung; TP53m=Mutationen im Gen TP53

- Editorial
- Zielgerichtete Therapie
- Studie GLOW
- Studie CAPTIVATE
- Verträglichkeit
- TLS-Risiko
- Fazit

Clb+O-Arm 8 (Bereich, 0-22). Insgesamt 67% der Studienteilnehmer:innen unter I+V zeigten einen ECOG-Performance-Status von 1-2, in der Clb+O-Gruppe waren dies 62,9%. Der Anteil der Patient:innen mit unmutiertem IgHV-Status (uIgHV) lag im I+V-Arm bei 51,9% und unter Clb+O bei 51,4%. Hinsichtlich der Wirksamkeit bei ≥ 65 -Jährigen zeigte sich, dass die Kombinationstherapie aus I+V (n=106) unabhängig vom IgHV-Mutationsstatus mit einem nominellen Vorteil im PFS gegenüber Clb+O (n=105) assoziiert war. Sowohl im Kollektiv mit uIgHV als auch in demjenigen mit mutiertem IgHV-Status (mIgHV) wurde unter I+V eine Reduktion des relativen Progressionsrisikos um über 70% beobachtet (uIgHV: HR=0,273; 95%-KI: 0,171-0,434; mIgHV: HR=0,246; 95%-KI: 0,097-0,619; $p_{\text{nominal}}=0,0014$).

$p_{\text{nominal}} < 0,0001$; mIgHV: HR=0,246; 95%-KI: 0,097-0,619; $p_{\text{nominal}}=0,0014$). Die 66-Monats-PFS-Raten waren unter I+V unabhängig vom IgHV-Mutationsstatus höher als unter Clb+O (Abb. 3A) [21]. Hinsichtlich des OS zeigte sich unter I+V ein nomineller OS-Vorteil gegenüber Clb+O (HR=0,459; 95%-KI: 0,271-0,776; $p_{\text{nominal}}=0,0029$) (Abb. 3B). Stratifiziert nach dem IgHV-Mutationsstatus erreichten die Patient:innen unter I+V 66-Monats-OS-Raten von 89,8% (mIgHV) bzw. 76,5% (uIgHV). Im Kontrollarm lagen die entsprechenden Raten bei 61,9% bzw. 59,9%. Auch in Bezug auf die TTNT, die einen wichtigen Parameter in der Beurteilung einer zeitlich begrenzten Therapie darstellt, zeigte sich unter I+V

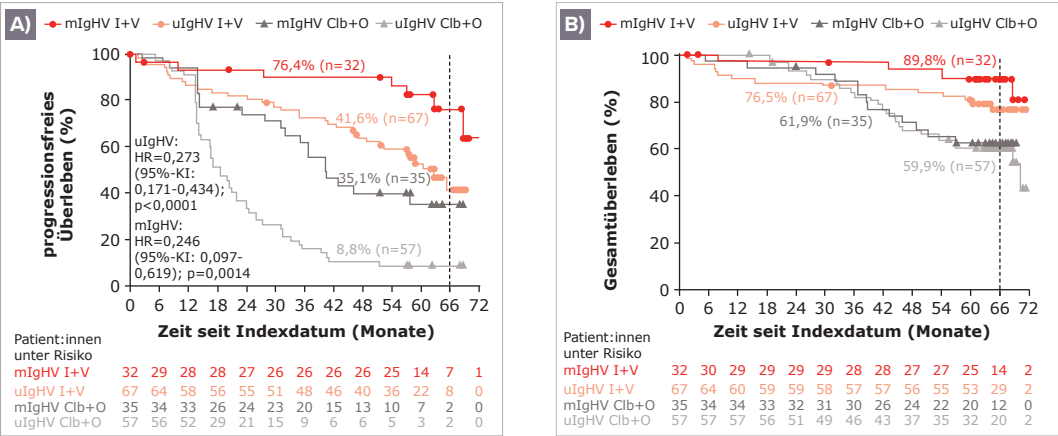


Abb. 3: A) Progressionsfreies Überleben und B) Gesamtüberleben unter Ibrutinib + Venetoclax (I+V) vs. Chlorambucil + Obinutuzumab (Clb+O) in der Studie GLOW, stratifiziert nach Mutationsstatus in den Genen der variablen Region der Immunglobulin-Schwerkette (IgHV) (mod. nach [21]). mIgHV=mutierter IgHV-Status; uIgHV=unmutierter IgHV-Status

ein nomineller Vorteil gegenüber Clb+O. In der Gesamtpopulation konnte das Risiko der Einleitung einer Zweitlinientherapie aufgrund von Krankheitsprogress unter I+V gegenüber Clb+O relativ um 77% verringert werden (HR=0,226; 95%-KI: 0,127-0,403; $p_{\text{nominal}} < 0,0001$) [21]. Der Anteil der Patient:innen, die nach 66 Monaten noch keine Zweitlinientherapie begonnen hatten, betrug unter I+V 80,7% (vs. 48,0% unter Clb+O) [21].

In der Subgruppe mit uIgHV war das Risiko der Einleitung einer Zweitlinientherapie aufgrund von Krankheitsprogress unter I+V gegenüber Clb+O um relativ 83% geringer (HR=0,171; 95%-KI: 0,085-0,344; $p < 0,0001$). Bei mIgHV war die therapiefreie Zeit unter I+V mit der von Clb+O vergleichbar (HR=1,199; 95%-KI: 0,314-4,585; $p = 0,7905$) [21]. In beiden Subgruppen - mIgHV und uIgHV - hatte die überwiegende Mehrheit zu

Monat 66 noch keine Zweitlinientherapie erhalten (mIgHV: 80,3%; uIgHV: 79,3%; errechnete Anteile gemäß 20,7% bzw. 19,7% der Patient:innen mit mIgHV bzw. uIgHV, die eine Zweitlinientherapie erhalten hatten) [21].

Der Anteil der Patient:innen mit therapiefreiem Überleben lag zu Monat 66 unter I+V bei 65,7% verglichen mit 29,8% im Kontrollarm (HR=0,337; 95%-KI: 0,224-0,507; $p < 0,0001$) [21].

Die Ergebnisse der 67-Monats-Analyse stehen in Einklang mit vorangegangenen Datenauswertungen mit bis zu 5 Jahren Nachbeobachtungszeit [22]. Darin hatte sich auch gezeigt, dass ein PFS-Vorteil unter I+V unabhängig vom MRD-Status war. In beiden Kohorten, uMRD und MRD ($\geq 10^{-4}$) waren die 42-Monats-PFS-Raten unter I+V höher als unter Clb+O (78% vs. 44% bzw. 70% vs. 6%) [22].

Editorial ☐Zielgerichtete Therapie ☐Studie GLOW ☒Studie CAPTIVATE ☐Verträglichkeit ☐TLS-Risiko ☐Fazit ☐

Phase-II-Studie CAPTIVATE

Studiendesign

Die Phase-II-Studie CAPTIVATE ist eine multizentrische, internationale Phase-II-Studie [20]. Sie umfasst 2 Kohorten, unter anderem eine Kohorte mit zeitlich begrenzter Behandlung (fixed-duration, FD) [20]. Diese stellt eine offene, einarmige Kohorte dar, die die Ansprechtiefe auf die zeitlich begrenzte Kombination aus I+V untersucht. Eingeschlossen wurden Patient:innen zwischen 18 und

70 Jahren mit zuvor unbehandelter, therapiepflichtiger CLL oder SLL. Die Patient:innen erhielten 3 Zyklen (à 28 Tage) einer Therapie mit Ibrutinib als Einzelsubstanz (420 mg qd), gefolgt von 12 Zyklen einer Kombinationstherapie aus I+V (5-wöchige Aufdosierung auf Ziel-Dosis 400 mg qd). Nach Abschluss dieses zeitlich begrenzten, rein oralen Regimes bestand für Patient:innen mit Krankheitsprogress gemäß iwCLL-Kriterien die Möglichkeit,

- Editorial
- Zielgerichtete Therapie
- Studie GLOW
- Studie CAPTIVATE
- Verträglichkeit
- TLS-Risiko
- Fazit

Ibrutinib als Einzelsubstanz kontinuierlich bis zum Krankheitsprogress oder Auftreten nicht tolerierbarer Toxizität einzunehmen [20]. Der primäre Endpunkt war die Rate der vollständigen Remission (CR/CRi) bei Patient:innen ohne del(17p), prüfärztlich bewertet gemäß iwCLL-Kriterien. Zu den wichtigen sekundären Endpunkten zählten die Ansprechdauer, uMRD-Raten in Peripherie und Knochenmark (uMRD: < 10⁻⁴), die ORR nach iwCLL-Kriterien, das PFS, das OS sowie die Sicherheit [20].

Wirksamkeit

Es liegen mittlerweile Ergebnisse zur CAPTIVATE-Studie vor, die eine Nachbeo-

bachtungszeit von bis zu 5 Jahren umfassen (Median 61,2 Monate). Die aktuelle Auswertung schloss 159 Patient:innen ein. Sie wiesen ein medianes Alter von 60 Jahren auf und waren mehrheitlich männlich (67%). Der Anteil der Patient:innen mit Rai-Stadium III/IV lag bei 28%. Von den 159 Teilnehmenden wiesen 56% einen uIgHV auf, bei 17% zeigte sich eine del(17p)/TP53m und bei 23% ein komplexer Karyotyp [23]. Der Anteil der Patient:innen, die im Gesamtkollektiv nach 5 Jahren progressionsfrei waren, lag bei 67% (95%-KI: 59-74%). Bei Vorliegen von del(17p), TP53m oder komplexem Karyotyp lag deren Anteil bei 54% (95%-KI: 39-67%), bei Abwesenheit dieser Risikofaktoren bei 77% (95%-KI: 66-85%). Die 5-Jahres-PFS-Rate im Kollektiv mit mIgHV betrug 80% (95%-KI: 68-88%), bei Patient:innen mit uIgHV 56% (95%-KI: 45-66%) [23]. In der Analyse des OS zeigte sich, dass die 5-Jahres-OS-Rate in allen Subgruppen der FD-Kohorte – unabhängig von genetischen Risikofaktoren – bei ≥ 90% lag (Abb. 4). In der Gesamtkohorte betrug sie 96% (95%-KI: 91-98). Bei Vorliegen von del(17p), TP53m oder komplexem Karyotyp lag die 5-Jahres-OS-Rate bei 90% (95%-KI: 77-96%), ohne del(17p), TP53m oder komplexem Karyotyp bei 100% (95%-KI: 100-100%). Auch hinsichtlich der Stratifizierung nach IgHV-Mutationsstatus erzielten die Patient:innen unter I+V

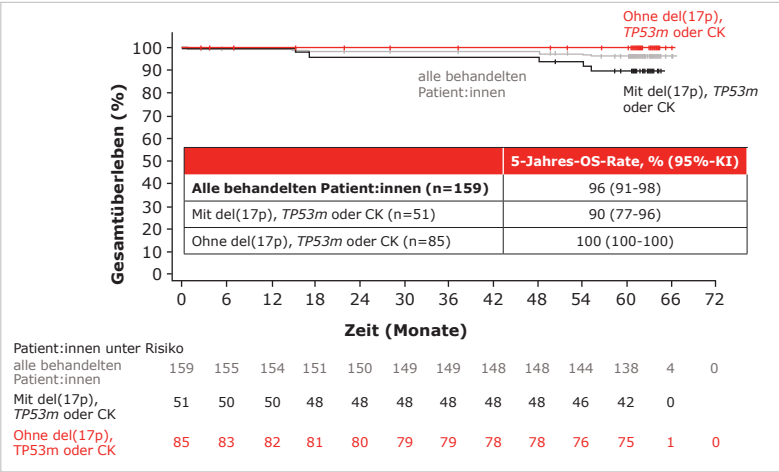


Abb. 4: Gesamtüberleben (OS) unter Ibrutinib + Venetoclax (I+V) in der CAPTIVATE Studie, stratifiziert nach Vorliegen von Risikofaktoren (mod. nach [23]). CK=komplexer Karyotyp; del(p17)=Deletionen im Chromosom 17; TP53m=Mutationen im Gen TP53

hohe OS-Raten. Im Kollektiv mit mIGHV lag die Rate bei 100% (95%-KI: 100-100%), bei den Patient:innen mit uIGHV bei 93% (95%-KI: 85-97%) [23].

Eine Untersuchung des Rezidivrisikos in der Studie CAPTIVATE ergab, dass die Mehrzahl (43/63, 68%) der Patient:innen erst nach mehr als 2 Jahren seit Beendigung der zeitlich begrenzten, rein oralen Therapie mit I+V (end of treatment, EOT) einen Krankheitsprogress erlitt. In dem Kollektiv der Patient:innen, die einen Progress erlitten, lag der Anteil derjenigen mit Hochrisikofaktoren (del17p/TP53m oder komplexer Karyotyp) bei 31% bzw. 34% [24].

In der 4-Jahres-Analyse mit medianer Nachbeobachtungszeit von 50 Monaten lag die CR-Rate bei 58%, die ORR betrug 96%. Die Patient:innen erreichten ein 4-Jahres-PFS von

79% und ein 4-Jahres-OS von 98%. Während die PFS-Raten unter I+V in den Patient:innenkohorten mit uIGHV oder mit del(17p) und/oder TP53m numerisch geringer waren als in der Gesamtpopulation (73% bzw. 63%), behielten diese Kollektive die hohe 4-Jahres-OS-Rate bei. In der Analyse zeigte sich auch, dass das 4-Jahres-PFS bei Patient:innen mit uMRD relevant höher war als bei jenen mit nachweisbarer MRD (90% vs. 66%). Die mediane TTNT wurde in der Gesamtpopulation unter I+V nicht erreicht [25]. Somit ergaben die Ergebnisse aus der Studie CAPTIVATE: Unter I+V als Erstlinientherapie erreichten die CLL-Patient:innen im Median ein langes PFS und OS – auch diejenigen mit CLL-Risikogenetik – sowie eine langanhaltende Remission [24, 25].

Editorial ☐Zielgerichtete Therapie ☐Studie GLOW ☐Studie CAPTIVATE ☒Verträglichkeit ☐TLS-Risiko ☐Fazit ☐

Explorative Analyse GLOW und CAPTIVATE

Eine gepoolte explorative Analyse von Daten der GLOW- und der CAPTIVATE-Studie hat Hinweise darauf gegeben, dass die Lebenserwartung mit I+V der der altersentsprechenden europäischen Allgemeinbevölkerung entspricht. Dazu wurde die simulierte Überlebensrate einer altersgleichen EU-Bevölkerung herangezogen [26].

Bei älteren Patient:innen (≥ 65 Jahre; $n=135$) lag das OS im Trend mit demjenigen der

altersadaptierten, allgemeinen europäischen Bevölkerung (HR=0,828; 95%-KI: 0,422-1,623; $p=0,582$) (Abb. 5). Auch in weiteren Subgruppen der Studienpatient:innen mit Alter < 65 Jahre, uIGHV oder mIGHV ebenso wie in der Gesamtstudienpopulation zeigte sich dieser Effekt (Tab. 1): Die OS-Raten unter I+V ($n=265$) in der CLL-Erstlinientherapie waren dabei vergleichbar mit den OS-Raten

- Editorial
- Zielgerichtete Therapie
- Studie GLOW
- Studie CAPTIVATE
- Verträglichkeit

der altersadaptierten, allgemeinen europäischen Bevölkerung (HR=0,999; 95%-KI: 0,567-1,761; p=0,998) [26]. Bei dieser explorativen Analyse ist zu beachten, dass die Überlebensdaten nur hinsichtlich Alter zwischen I+V und der EU-Bevölkerung verglichen wurden. Außerdem war die Kontrollgruppe heterogener als die

Studienkontrollgruppe und in die GLOW- und CAPTIVATE-Studien wurden auch nicht-EU-Patient:innen eingeschlossen. Außerdem zu beachten ist, dass eine altersgleiche EU-Allgemeinbevölkerung keine gesunde Kontrollgruppe darstellt und auch Personen mit Ausschlusskriterien für die GLOW- und CAPTIVATE-Studien einschließt [26].

- TLS-Risiko
- Fazit

Klinische Evidenz zur Verträglichkeit von I + V

In den beiden Studien CAPTIVATE und GLOW erreichten die Patient:innen unter I+V eine hohe Therapieabschlussrate (GLOW: 77,4%, CAPTIVATE: 92%). In beiden Studien war das

Verträglichkeitsprofil der Kombinationstherapie I+V mit dem der jeweiligen Einzelsubstanzen vergleichbar und im Allgemeinen gut handhabbar. Zudem wurde keine kumulative Toxizität beobachtet [8, 20]. Eine Analyse der GLOW-Studiendaten mit 67-monatiger Nachbeobachtungszeit ergab, dass Patient:innen unter I+V verglichen mit Clb+O längere Zeit

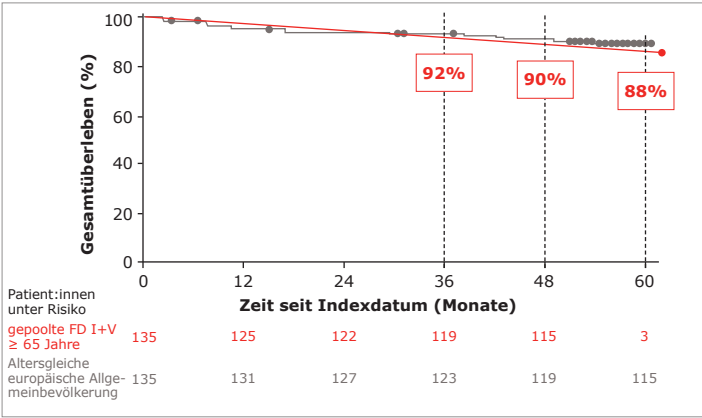


Abb. 5: Ergebnisse zum Gesamtüberleben (OS) unter Ibrutinib + Venetoclax (I+V) in der gepoolten FD-Subgruppe (GLOW- und CAPTIVATE-Studie) der Patient:innen ≥ 65 Jahre im indirekten Vergleich mit dem OS einer alters-gematchten, allgemeinen europäischen Bevölkerung (explorative Post-hoc-Analyse) (mod. nach [26]). FD=zeitlich begrenzte Behandlung

I+V vs. Allgemeinbevölkerung	n/n	OS HR (95%-KI)	p-Wert
Gesamtpopulation	265/265	0,999 (0,567-1,761)	p=0,998
< 65 Jahre	130/130	1,636 (0,549-4,875)	p=0,377
uIgHV	156/156	1,182 (0,594-2,351)	p=0,633
mIgHV	98/98	0,396 (0,106-1,489)	p=0,171

Tab. 1: Gesamtüberleben unter Ibrutinib + Venetoclax (I+V) im Vergleich zur alters-gematchten, allgemeinen europäischen Bevölkerung; explorative Post-hoc-Analyse [26]. Clb+O=Chlorambucil + Obinutuzumab; IgHV=variable Genregion der Immunoglobulin-Schwerkette; mIgHV-Status=mutierter IgHV-Status; uIgHV-Status=unmutierter IgHV-Status; OS=Gesamtüberleben

progressionsfrei ohne unerwünscht Ereignisse (UE) Grad 3/4 waren [21].

Zu den häufigsten UE Grad 3/4 unter I+V zählten Neutropenien (34,9%), Infektionen oder parasitäre Erkrankungen (15,1%) und Diarrhoe (10,4%) (Tab. 2). Im Kontrollarm zählten Neutropenien (49,5%), Thrombozytopenie (20%) und Infektionen sowie parasitäre Erkrankungen (10,5%) zu den häufigsten UE Grad 3/4. Bei der Bewertung dieses Sicherheitsprofils von I+V ist zu beachten, dass die GLOW-Studienpopulation ein hohes Medianalter von 71 Jahren sowie eine hohe Komorbidität aufwies (medianer CIRS-Score=9) [8].

	Ibrutinib + Venetoclax (n=106)		Chlorambucil + Obinutuzumab (n=105)	
Mediane Exposition, Monate (Bereich)	13,8 (0,7-19,5)		5,1 (1,8-7,9)	
Unerwünschte Ereignisse, n (%)	Grad 3/4	Grad 5	Grad 3/4	Grad 5
Patient:innen mit ≥ 1 Ereignis	73 (68,9)	7 (6,6)	71 (67,6)	2 (1,9)
Neutropenie	37 (34,9)	0	52 (49,5)	0
Infektionen und Infestationen	16 (15,1)	2 (1,9)	11 (10,5)	1 (1,0)
Diarrhoe	11 (10,4)	0	1 (1,0)	0
Hypertonie	8 (7,5)	0	2 (1,9)	0
Vorhofflimmern	7 (6,6)	0	0	0
Thrombozytopenie	6 (5,7)	0	21 (20,0)	0
Hyponatriämie	6 (5,7)	0	0	0
Tumorlysesyndrom	0	0	6 (5,7)	0

Medianes Alter: 71 Medianer CIRS Score: 9 ECOG PS 1-2: 67%
Anteil ulgHV-Patient:innen: 51,9%

Tab. 2: Unerwünschte Ereignisse Grad 3-5 und ausgewählte Patient:innencharakteristika in der Studie GLOW (mod. nach [20]).

Ibrutinib-Einleitung reduzierte TLS-Risiko

Unter I+V trat bei keinem der 106 Patient:innen aus der Sicherheitsanalyse der GLOW-Studie ein Tumorlysesyndrom (TLS) auf. Unter Clb+O waren im Vergleich dazu 6 Patient:innen (5,7%) von einem TLS betroffen [8]. Ergebnisse aus der CAPTIVATE-Studie ergaben, dass die Ibrutinib-Einleitungstherapie das TLS-Risiko verringerte. Insbesondere zeigte sich dies im Kollektiv der Patient:innen mit hohem TLS-Risiko: Zum Ausgangszeitpunkt wurden 21% dieser Kategorie zugeordnet, nach der Ibrutinib-Einleitungstherapie reduzierte sich deren Anteil auf 1% (Abb. 6). Entsprechend konnten mehr Patient:innen

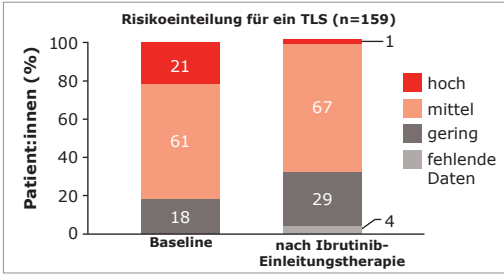


Abb. 6: TLS-Risikobewertung in der Studie CAPTIVATE (mod. nach [20]). TLS=Tumorlysesyndrom

einer niedrigen TLS-Risikokategorie zugeordnet werden. Deren Anteil stieg von 18% auf 29% [20]. Auch in der GLOW-Studie sank

Editorial

Zielgerichtete Therapie

Studie GLOW

Studie CAPTIVATE

Verträglichkeit

TLS-Risiko

Fazit

*Editorial**Zielgerichtete Therapie**Studie GLOW**Studie CAPTIVATE**Verträglichkeit**TLS-Risiko**Fazit*

nach Ibrutinib-Einleitungstherapie der Anteil der Patient:innen mit hohem TLS-Risiko von 24,5% auf 1,9% [8]. Somit stellt die

Kombination aus I+V auch bei Patient:innen mit einem hohen TLS-Risiko eine Therapieoption mit gutem Sicherheitsprofil dar.

Klinische Evidenz zu Resistenzmutationen und Zweitlinientherapie nach I+V

Bei Patient:innen, die kontinuierlich mit einem BTK-Inhibitor oder einem BCL2-Inhibitor behandelt werden, können Resistenzmutationen in den Genen BTK und PLCG2 bzw. BCL2 auftreten. Vor diesem Hintergrund wurde der Effekt einer zeitlich begrenzten, rein oralen Therapie mit I+V auf die Ausbildung entsprechender Resistenzmutationen untersucht [27]. Von 40 Patient:innen lagen Proben zur Molekulardiagnostik vor. Keiner dieser Patient:innen wies zum Zeitpunkt der Analyse Resistenz-assoziierte Mutationen in BTK oder PLCG2 auf, während eine BCL2-Mutation bei einem Patienten nachgewiesen wurde, die aber keine bekannte Venetoclax-Resistenz verursacht [28]. Von diesen Patient:innen wurden 22 Patient:innen erneut mit Ibrutinib behandelt und 86% der 21 auswertbaren Patient:innen erreichten mindestens ein partielles Ansprechen [24]. Dieses Ergebnis zeigt, dass I+V als Erstli-

nientherapie nicht nur die Chance auf eine lange therapiefreie, nebenwirkungsarme Zeit bietet, sondern auch die Option für erneute orale Therapieansätze bereithält, wenn eine entsprechende Therapienotwendigkeit gegeben ist [27].

Fazit

Der Kombinationstherapie aus I+V kommt eine zentrale Bedeutung in der CLL-Erstlinientherapie zu [10]. Diese erste zeitlich begrenzte, rein orale Behandlungsoption bei der CLL hat sich in klinischen Studien nicht nur als gut handhabbar hinsichtlich des Sicherheitsprofils erwiesen, sondern auch eine hohe Wirksamkeit gezeigt [8, 20]. Dies kann den Patient:innen, verbunden mit der hohen TTNT, eine lange therapiefreie Zeit ermöglichen, und lässt die Option für weitere wirksame, zielgerichtete orale Ansätze in nachfolgenden Therapielinien offen [8, 20, 27].

Literatur

1. Barr PM et al. Blood Adv 2022;6:3440-50.
2. Shanafelt TD et al. Blood 2022;140:112-20.
3. Woyach JA et al. N Engl J Med 2018;379:2517-28.
4. Moreno C et al. Lancet Oncol 2019;20:43-56.
5. Moreno C et al. Haematologica 2022;107:2108-20.
6. Al-Sawaf O et al. Blood 2024;144:1924-35.
7. Cervantes-Gomez F et al. Clin Cancer Res 2015;21:3705-15.
8. Kater AP et al. NEJM Evid 2022; doi: 10.1056/EVI-Doa2200006.
9. Niemann CU et al. Lancet Oncol 2023;24:1423-33.
10. Wendtner C-M et al. Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2024. Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@guideline/html/index.html> (letzter Abruf: 28.11.2024).
11. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Krebs in Deutschland für 2019/2020, 14. Ausgabe, 2023.
12. Kajüter H et al. Blood Cancer J 2021;11:174.
13. Lipsky AH et al. Cancer 2023;129:18-31.
14. Fachinformation IMBRUVICA® (Aktueller Stand).
15. Patton JT et al. Semin Hematol 2024;61:100-8.
16. Burger J et al. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2024;24:S342-3.
17. Fachinformation VENCLYXTO® (Stand: September 2024).
18. Campàs C et al. Exp Hematol 2006;34:1663-9.
19. Timofeeva N et al. Blood Neoplasia 2024;1:100034.
20. Tam CS et al. Blood 2022;139:3278-89.
21. Nieman et al. ASH 2024, Poster #1871.
22. Moreno C et al., ASH 2023, Poster #634.
23. Jacobs et al. EHA 2024, Poster P675.
24. Wierda WG et al. ASCO 2024, Oral Presentation #7009.
25. Barr PM et al. J Clin Oncol 2023;41:7535-7535.
26. Ghia et al. ASH 2024, Poster #3254.
27. Jain N et al. Clin Cancer Res 2024;30:498-505.
28. Ghia P et al. ASH 2023; Oral Presentation.

Impressum

WIRKSTOFFPROFIL

Diese Ausgabe von WIRKSTOFFPROFIL entstand mit freundlicher Unterstützung der Janssen-Cilag GmbH.
1. Auflage, 2025

Herausgeber

MedTriX GmbH
Watmarkt 1
D-93047 Regensburg
Tel.: 0941/58403-0
info@medtrix.group
www.medtrix.group
www.journalonko.de

Chefredaktion: Antje Blum M.A.

Redaktion: Willibald Ferstl

Medical Writer: Dr. Bastian Schmidt

Projektmanagement/Verkauf: Árpád Gridi-Papp

Layout: Andrea Krampfl

Druck: Erhardi Druck GmbH, Regensburg

Copyright: Der Verlag behält sich das ausschließliche Recht der Verbreitung, Übersetzung und jeglicher Wiedergabe auch

von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikrofilm, EDV-Verwertung, Funk- oder Fernsehaufzeichnungen vor.

Originalien: Veröffentlicht werden nur Arbeiten, die an anderer Stelle weder angeboten noch erschienen sind. Die Autoren sind verpflichtet, zu prüfen, ob Urheberrechte Dritter berührt werden. Eine redaktionelle Bearbeitung bleibt vorbehalten.

Hinweis: Die angegebenen Dosierungen sollten in jedem Fall mit dem Beipackzettel der verwendeten Medikamente verglichen werden. JOURNAL ONKOLOGIE ist Organ des Berufsverbands Niedergelassener und ambulant tätiger Gynäkologischer Onkologen in Deutschland e.V. (BNGO) sowie des d-uo | Deutsche Uro-Onkologen e.V. Die Europäische Kommission stellt unter <http://ec.europa.eu/consumers/odr/> eine Plattform zur außergerichtlichen Online-Streitbeilegung (sog. OS-Plattform) bereit. Wir sind zur Teilnahme an einem Streitbeilegungsverfahren vor einer Verbraucherschlichtungsstelle weder bereit noch verpflichtet.

Bildnachweise: Johnson & Johnson

Titelbild: © jarun011 - stock.adobe.com

