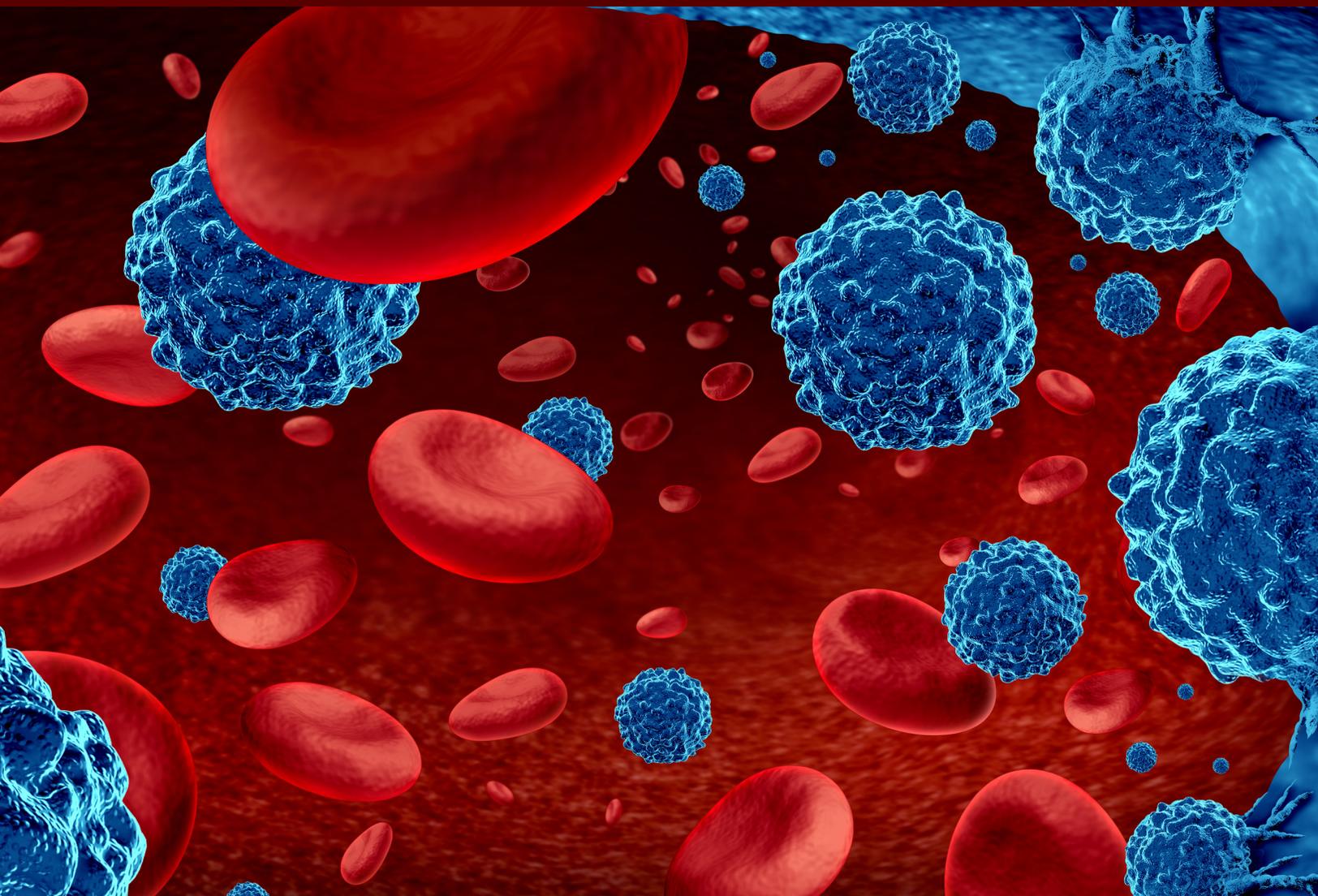


# **BTK-Inhibitoren für CLL und MCL: Abklingender Sturm oder erst der Anfang?**

Unterstützt durch eine unabhängige Fortbildungsförderung von Lilly



## Zielgruppe

Diese Schulung wendet sich an HämatologInnen/OnkologInnen und PathologInnen.

## Zielbeschreibung

Im Rahmen dieser Schulung sollen Teilnehmende ein besseres Verständnis der jüngsten Daten zu BTK-(Bruton-Tyrosinkinase-)Inhibitoren entwickeln und darüber, wie sie die Behandlungspraxis von PatientInnen mit B-Zell-Malignom (z. B. chronische lymphatische Leukämie [CLL]/kleinzelliges B-Zell-Lymphom [SLL] und Mantelzell-Lymphom [MCL]) verändern könnten.

## Lernziele

In der Schulung werden die folgenden Inhalte vermittelt:

- Aktuelle Herausforderungen mit den verfügbaren BTK-Inhibitoren bei PatientInnen mit B-Zell-Malignom
- Aufkommende Daten aus klinischen Studien zu BTK-Inhibitoren bei B-Zell-Malignomen

In der Schulung erlangen die Teilnehmenden eine größere Sicherheit bei der:

- Integrierung der jüngsten Daten zu BTK-Inhibitoren in den Behandlungsalgorithmus für PatientInnen mit B-Zell-Malignom



### **Deborah Stephens, DO**

Professorin  
Direktorin CLL- und Lymphom-Programm  
Abteilung für Hämatologie und  
Blutkrebserkrankungen  
University of Utah  
Huntsman Cancer Institute  
Salt Lake City, Utah, Vereinigte Staaten von  
Amerika



### **Dr. med. Barbara F. Eichhorst**

Professorin  
Fachärztin für Hämatologie  
Abteilung für innere Medizin  
Beirätin des Kompetenznetzes Maligne  
Lymphome (KML)  
Uniklinik Köln  
Köln, Deutschland



### **Chan Cheah, MBBS, FRACP, FRCPA, DMSc**

Facharzt für Hämatologie  
Sir Charles Gairdner Hospital  
Perth, Australien



### **Nirav N. Shah, MD**

Professor  
Medical College of Wisconsin  
Brookfield, Wisconsin, Vereinigte Staaten von  
Amerika

Medscape  
Oncology Global

# BTK-Inhibitoren für CLL und MCL

## Abklingender Sturm oder erst der Anfang?

---

**GESPRÄCHSLEITERIN**

**Deborah Stephens, DO**  
Professorin  
Direktorin CLL- und Lymphom-Programm  
Abteilung für Hämatologie und Blutkrebserkrankungen  
University of Utah  
Huntsman Cancer Institute  
Salt Lake City, Utah, Vereinigte Staaten von Amerika

**Deborah Stephens, DO:** Hallo und willkommen! Ich heiße Debbi Stevens und arbeite am Huntsman Cancer Institute an der University of Utah. Danke für Ihre Teilnahme an unserem heutigen Vortrag „BTK-Inhibitoren für chronische lymphatische Leukämie (CLL) und Mantelzell-Lymphom (MCL): Abklingender Sturm oder erst der Anfang?“

Medscape  
Oncology Global

**GESPRÄCHSTEILNEHMER**

**Chan Cheah, MBBS, FRACP, FRCPA, DMSc**  
Facharzt für Hämatologie  
Sir Charles Gairdner Hospital  
Perth, Australien

**GESPRÄCHSTEILNEHMERIN**

**Dr. med. Barbara F. Eichhorst**  
Professorin  
Fachärztin für Hämatologie  
Abteilung für innere Medizin  
Beirätin des Kompetenznetzes Maligne Lymphome (KML)  
Uniklinik Köln  
Köln, Deutschland

---

**GESPRÄCHSTEILNEHMERIN**

**Nirav N. Shah, MD**  
Professorin  
Medical College of Wisconsin  
Brookfield, Wisconsin, Vereinigte Staaten von Amerika

Meine GesprächspartnerInnen heute sind drei weitere Expert\*innen: Dr. Chan Cheah aus Australien, Dr. Barbara Eichhorst aus Deutschland und Dr. Nirav Shah vom Medical College of Wisconsin in den USA.

## Programmüberblick

In diesem Programm werden folgende Themen besprochen:

- Aktuelle Herausforderungen mit den verfügbaren BTK-Inhibitoren bei PatientInnen mit CLL/SLL und MCL
- Neue Daten zu klinischen Studien über BTK-Inhibitoren von der ASH 2022
- Podiumsdiskussion zu den klinischen Implikationen der auf der ASH 2022 vorgestellten Daten

ASH, American Society of Hematology; BTK, Brutantyrosinkinase; CLL, chronische lymphatische Leukämie; MCL, Mantelzell-Lymphom; SLL, Kleinzelliges B-Zell-Lymphom.

In diesem Programm werden wir uns auf die folgenden Aspekte konzentrieren: die aktuellen Herausforderungen mit den verfügbaren BTK-Inhibitoren bei PatientInnen mit CLL und MCL und die Durchsicht der neuen klinischen Daten zu BTK-Inhibitoren von der ASH-Konferenz (American Society of Hematology) 2022. Zudem werden wir eine Podiumsdiskussion zu den klinischen Implikationen der neuen, auf der ASH vorgestellten Daten führen.

## Kovalente vs. Nichtkovalente BTK-Inhibitoren

Kovalente Inhibitoren	Nichtkovalente Inhibitoren
Kovalente <b>irreversible</b> Wirkstoffe binden spezifisch an das Therapieziel und gehen eine dauerhafte Bindung mit ihrem Target ein.	Nichtkovalente <b>reversible</b> Wirkstoffe befinden sich in einem Gleichgewicht mit ihrem Target – durch kontinuierliche Bindung, Spaltung und erneute Bindung.
 <p>Bindungsstelle mit niedriger Reaktivität</p> <p>Dauerhafte kovalente Bindung zwischen Wirkstoff und Ziel</p>	 <p>Reversible Bindung zwischen Wirkstoff und Ziel</p>

Aljoudi A, et al. Protein J. 2020;39:97-105. © WebMD Global, LLC

Ich möchte damit beginnen, dass ich eine kurze Übersicht des Wirkmechanismus und des Unterschieds zwischen kovalenten und nichtkovalenten BTK-Inhibitoren gebe. Bei den kovalenten Inhibitoren handelt es sich um irreversible Wirkstoffe, die spezifisch an das Therapieziel binden und mit diesem eine dauerhafte Bindung eingehen. Bei den nichtkovalenten Inhibitoren handelt es sich um reversible Wirkstoffe, die sich in einem Gleichgewicht mit ihrem Target befinden und sich kontinuierlich an es binden, davon spalten und wieder binden.

**Ausgewählte kovalente und nichtkovalente BTK-Inhibitoren zur Behandlung von CLL/SLL und MCL**

**Kovalente Inhibitoren<sup>[a]</sup>**  
Binden irreversibel an BTK in einer Zystein-481-abhängigen Weise

**Ibrutinib\***      **Zanubrutinib\***

**Acalabrutinib\***

**Nichtkovalente Inhibitoren<sup>[b]</sup>**  
Binden reversibel an BTK in einer Zystein-481-unabhängigen Weise

**Pirtobrutinib†**      **Nemtabrutinib†**

\*Von der FDA und EMA zugelassen. †Prüfwirkstoff.  
EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur; FDA, Food and Drug Administration.  
a. Zain R, et al. Front. Immunol. 2021;12:694853; b. Lewis KL, et al. J Pers Med. 2021;11:764.

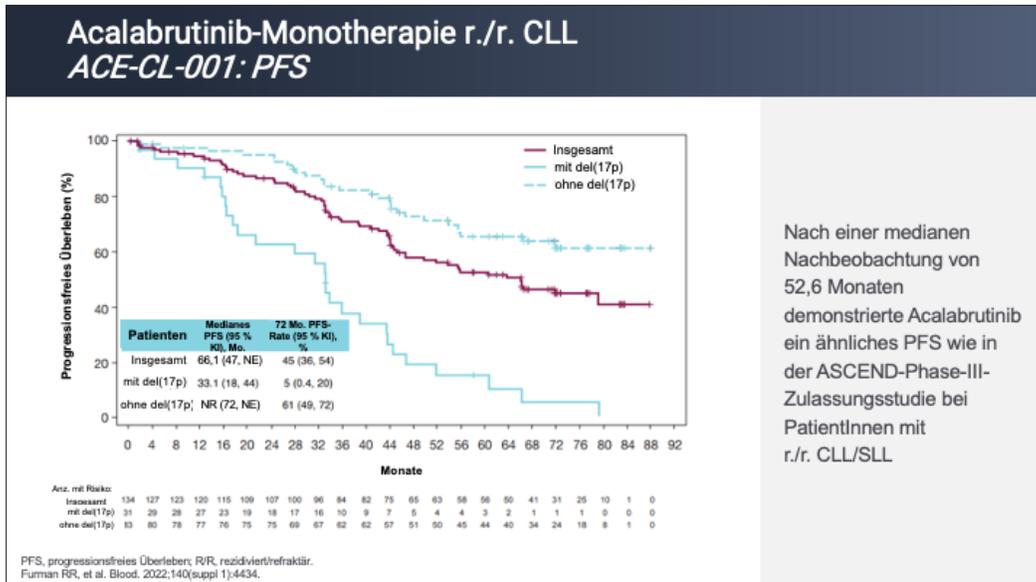
Wir werden speziell in diesem Vortrag über einige ausgewählte BTK-Inhibitoren sprechen. Es sind kovalente, also BTK-Inhibitoren, die sich irreversibel in einer C481-abhängigen Weise binden. Es handelt sich dabei um die Wirkstoffe Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib. Und im Fall von nichtkovalenten Inhibitoren sind es, wie gesagt, Wirkstoffe, die sich umkehrbar an BTK auf eine C481-unabhängige Weise binden. Hier beziehen wir uns heute auf Pirtobrutinib und Nemtabrutinib.

Unsere Gruppe hat einige wichtige Abstracts in Bezug auf kovalente und nichtkovalente BTK-Inhibitoren bei CLL und MCL ausgewählt, die auf der ASH 2022 präsentiert wurden. Hierzu möchte ich in einer kurzen Runde durch die jeweiligen Daten gehen.

Medscape  
Oncology Global

**Kovalente BTK-Inhibitoren bei CLL/SLL**

Beginnen wir mit den kovalenten BTK-Inhibitoren bei CLL. Barbara?



Nach einer medianen Nachbeobachtung von 52,6 Monaten demonstrierte Acalabrutinib ein ähnliches PFS wie in der ASCEND-Phase-III-Zulassungsstudie bei PatientInnen mit r./r. CLL/SLL

**Dr. med. Barbara F. Eichhorst:** Vielen Dank, Debbie. Wie Sie alle wissen, sind diese drei kovalent bindenden BTK-Inhibitoren zugelassen und zumindest Zanubrutinib ist jetzt auch von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) in Europa zugelassen. Das sind neue BTK-Inhibitoren, vielleicht mit Ausnahme von Acalabrutinib, das nicht mehr so neu ist. Wir haben hier ein Abstract zur Diskussion ausgewählt, mit vier Jahren Nachbeobachtung der Phase-I/II-Studie. In diese Studie wurden 130 PatientInnen mit rezidiviertem oder refraktärem CLL aufgenommen. Die Daten aus der Studie spiegeln recht gut ähnliche progressionsfreie Überlebensraten wider, wie sie in der ASCEND-Studie beobachtet wurden.

### Acalabrutinib-Monotherapie r./r. CLL ACE-CL-001: Sicherheit

#### Therapiedauer, TEAE und ECI

	Acalabrutinib (n = 134)	
Therapiedauer, median (Bereich), Mo.	49,7 (0,23–88,8)	
Häufige TEAE, Anz. (%)	<b>Jeder Grad</b>	<b>Grad ≥ 3</b>
Diarrhö	72 (54)	7 (5)
Kopfschmerzen	68 (51)	0 (0)
URTI	55 (41)	1 (0,7)
Fatigue	49 (37)	4 (3)
Übelkeit	47 (35)	1 (0,7)
Arthralgie	47 (35)	1 (0,7)
Husten	47 (35)	0 (0)
Kontusion	42 (31)	0 (0)
Pneumonie	38 (28)	21 (16)
Hypertonie	30 (22)	15 (11)
Ausgewählte ECI		
AF	12 (9)	4 (3)
Blutungsereignisse	95 (71)	8 (6)
Schwere Blutungsereignisse	11 (8)	8 (6)
Hypertonie	31 (23)	15 (11)
Infektionen	118 (88)	44 (33)
Sekundäre primäre Malignitäten, außer nichtmelanozytären Hautkrebs	23 (17)	12 (9)

AF, Vorhofflimmern; ECI, Ereignis von klinischem Interesse; TEAE, behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis; URTI, oberer Atemwegsinfekt.  
Furman RR, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):4434.

Acalabrutinib demonstrierte niedrige Ereignisraten von AF und Blutungen in einer Nachbeobachtung von bis zu 7,4 J.

Sie weisen außerdem erneut darauf hin bzw. bestätigen, dass die Raten für Vorhofflimmern sowie die Raten für schwere Blutungen wirklich niedrig sind, mit einer Nachbeobachtungsdauer von zumeist bis zu 7,4 Jahren. Das bestätigt also, dass in Bezug auf die Nebenwirkungen Acalabrutinib im Vergleich zu Ibrutinib von Vorteil ist.

### Acalabrutinib vs Ibrutinib bei vorbehandeltem CLL *ELEVATE-RR: UE-Last*

	UE-Last-Score, Grade 1–5, Mittelwert (SA)	
	Acala	ibr
<b>ECI</b>		
Herzereignisse allgemein	0,11 (0,355)	0,26 (1,053)
AF/VHF	0,03 (0,187)	<b>0,08* (0,316)</b>
Hypertonie	0,07 (0,336)	<b>0,24* (0,682)</b>
Blutungen	0,18 (0,667)	<b>0,26* (0,568)</b>
Schwere Blutung	0,05 (0,576)	0,01 (0,153)
Infektionen	0,46 (1,513)	0,41 (0,904)
<b>Häufige symptomatische UE</b>		
Fatigue	0,088 (0,2683)	0,095 (0,4005)
Diarrhö	<b>0,112* (0,5370)</b>	0,108 (0,3245)
Kopfschmerzen	<b>0,084* (0,2960)</b>	0,076 (0,4396)
Muskuloskeletale Ereignisse	0,142 (0,3727)	<b>0,346* (1,1026)</b>

\*2-seitiges P < 0,05 ohne mehrfache Adjustierung basierend auf dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.  
Acala, Acalabrutinib; Ibr, Ibrutinib.  
Seymour JF, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):3133.

Post-hoc-Analyse von UE unter Berücksichtigung von Dauer, Rezidiv und Grading

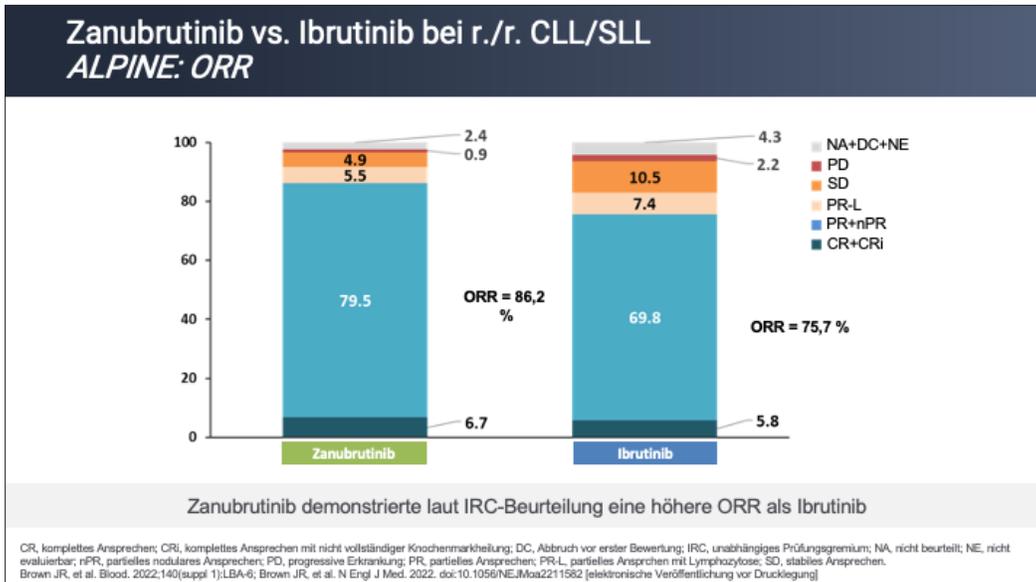
Die Inzidenzen waren insgesamt unter Acalabrutinib (98 %) und Ibrutinib (97 %) ähnlich.

**UE-Last-Score**

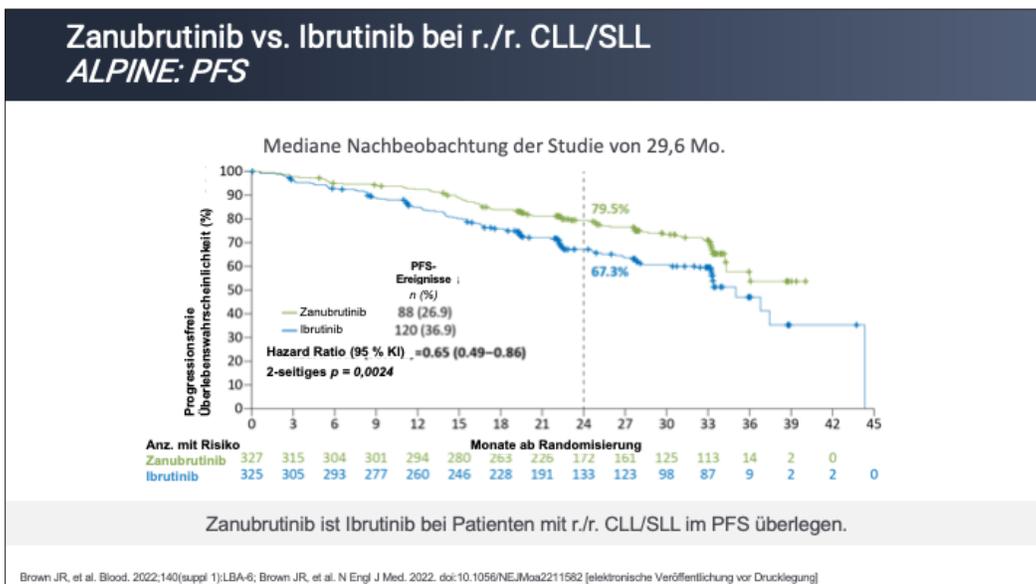
- Insgesamt niedriger unter Acalabrutinib als unter Ibrutinib und bei Vorhofflimmern/-flattern, Hypertonie, Blutungen und muskuloskeletalen Ereignissen
- Höher unter Acalabrutinib bei Diarrhö und Kopfschmerzen

Das konnte man beispielsweise auch in der ELEVATE-RR-Studie beobachten, das nächste Abstract, das ich kurz durchgehen möchte. Hier ist ein von John Seymour aus Melbourne präsentiertes Poster. Der in diesem Poster verfolgte Ansatz ist meiner Meinung nach für alle PatientInnen unter kontinuierlicher Behandlung von Bedeutung, weil man normalerweise nur die Inzidenzraten von Nebenwirkungen berechnet. Aber natürlich können für einen Patienten auch Nebenwirkungen von Grad 1 oder 2 mit der Zeit zu einem großen Problem werden. Und viele dieser PatientInnen unter Dauertherapie brachen die Behandlung ab, und zwar nicht wegen der schweren Nebenwirkungen, sondern wegen der Nebenwirkungen von Grad 1 oder 2.

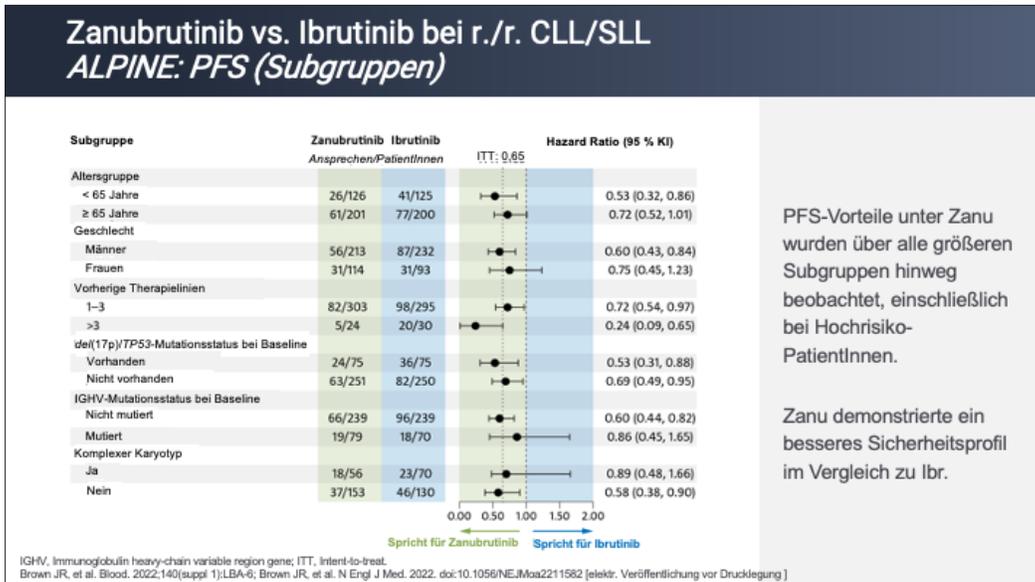
Daher wurde auf diesem Poster die Last unerwünschter Ereignisse angesprochen und sie bestätigten mit dieser Darstellung, in der nicht nur die Schwere, sondern auch die Dauer einiger Nebenwirkungen errechnet wurde, dass kardiale Komorbiditäten als auch Muskelschmerzen oder auch Arthralgie unter Ibrutinib häufiger auftraten. Auf der anderen Seite ist die bekannte Nebenwirkung von Kopfschmerzen signifikant höher unter Acalabrutinib, auch im Hinblick auf die Last unerwünschter Ereignisse. Darüber hinaus trat Diarrhö auf, was mich ein wenig überraschte, aber mit einer Tendenz von Diarrhö von Grad 1 und 2, die mit einer höheren Last von unerwünschten Ereignissen assoziiert war.



Und zu guter Letzt wurde ein brandaktuelles Abstract zu Zanubrutinib in einem rezidierten Setting innerhalb der ALPINE-Studie im unverblindeten Direktvergleich mit Ibrutinib vorgestellt. Jennifer Brown zeigte auf, dass, nachdem der erste primäre Endpunkt bereits vor einem Jahr gezeigt wurde, Zanubrutinib in Bezug auf die allgemeine Ansprechrate gegenüber Ibrutinib überlegen war.



Es wurde also der nächste Schritt für das progressionsfreie Überleben, Nichtunterlegenheit geprüft. Diese Prüfung wies eine Nichtunterlegenheit nach. Dann wurde auf Überlegenheit geprüft,



PFS-Vorteile unter Zanu wurden über alle größeren Subgruppen hinweg beobachtet, einschließlich bei Hochrisiko-PatientInnen.

Zanu demonstrierte ein besseres Sicherheitsprofil im Vergleich zu Ibr.

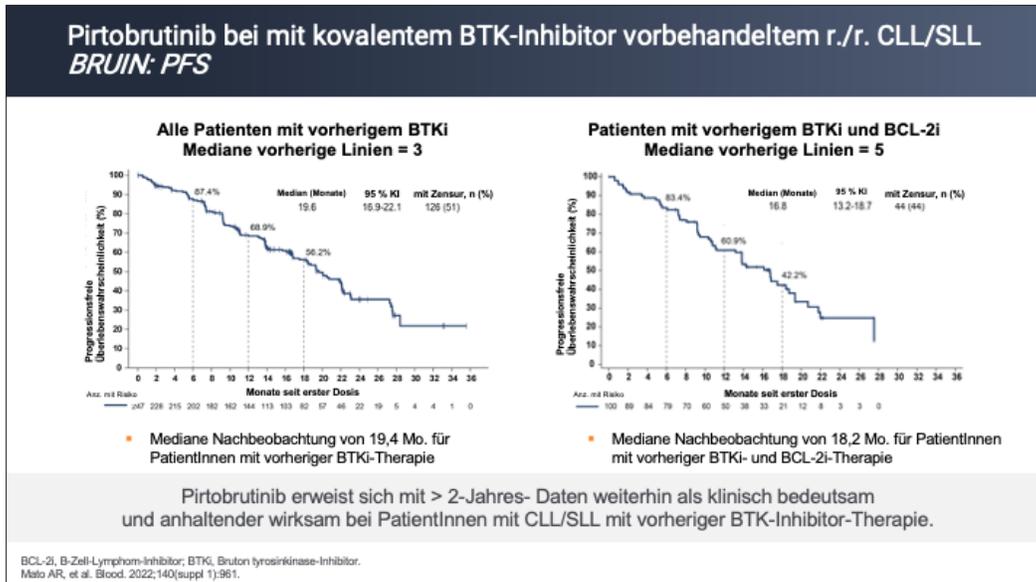
und zwar in dieser ersten Studie mit einem Direktvergleich, die ebenfalls zeigte, dass einer der BTK-Inhibitoren gegenüber dem anderen überlegen war. Hier gibt es auch einige Aspekte in Bezug auf Subgruppen, auch hinsichtlich Ibrutinib, und ich freue mich, diese mit Ihnen durchsprechen zu können.

**Dr. Stevens:** Ja. Ich danke Ihnen vielmals. Das war ein toller Überblick.

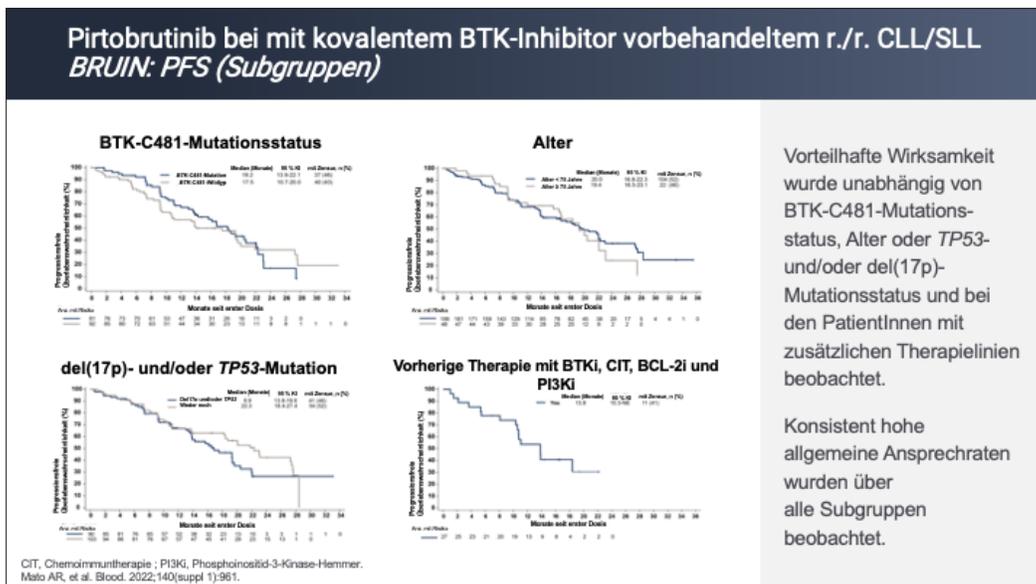
Medscape  
Oncology Global

## Nichtkovalente BTK-Inhibitoren bei CLL/SLL

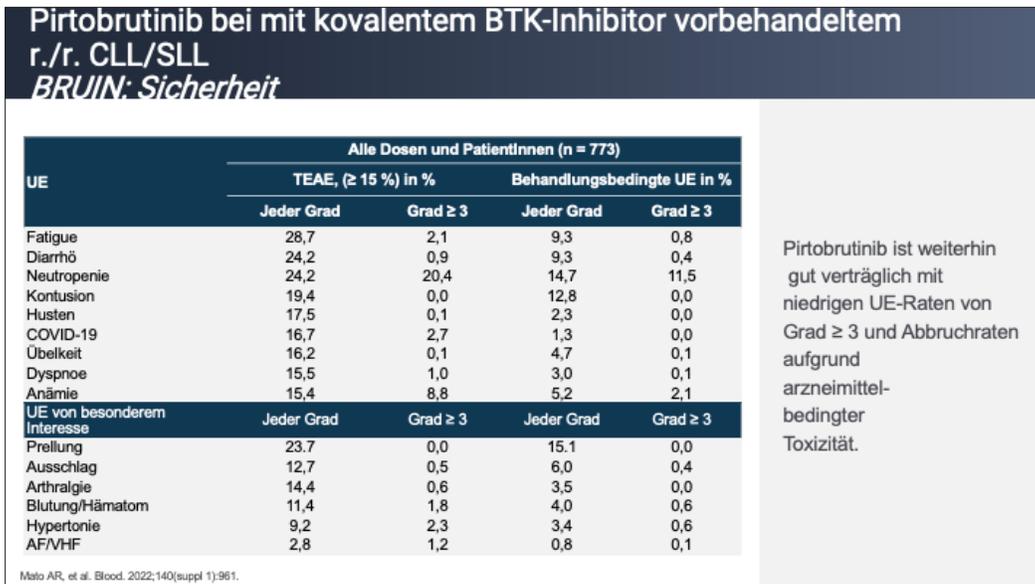
Ich gehe jetzt zu den nichtkovalenten BTK-Inhibitoren bei CLL über, und dazu wurden auf der ASH 2022 einige wichtige und richtig spannende Daten ausgetauscht.



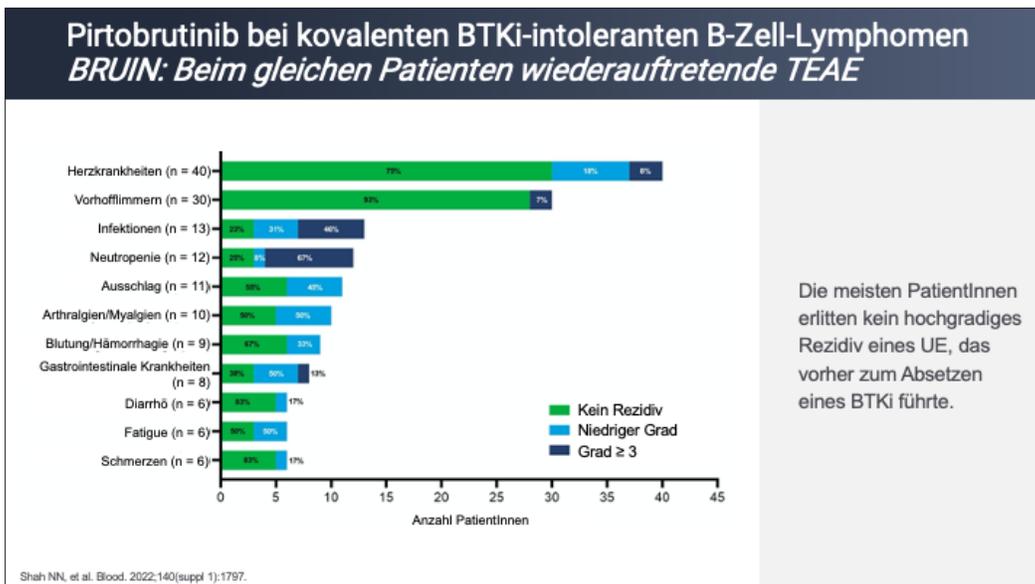
Zu Pirtobrutinib gab es mehrere Abstracts, die meiner Meinung nach unbedingt durchgesprochen werden sollten. Eines davon ist die erweiterte Nachbeobachtung der Phase-I/II-Studie BRUIN. Sie ist für PatientInnen mit rezidivierter oder refraktärer CLL. Speziell diese Kohorte wurde betrachtet. Sie ist eine Teilgruppe einer größeren Phase I. Mit mehr als zwei Jahren zusätzlichen Nachbeobachtungsdaten zeigt Pirtobrutinib weiterhin eine klinisch bedeutsame und dauerhafte Wirksamkeit bei diesen CLL-PatientInnen, die besonders erwähnenswert bei jenen PatientInnen sind, die vorher mit kovalenten BTK-Inhibitoren behandelt worden waren.



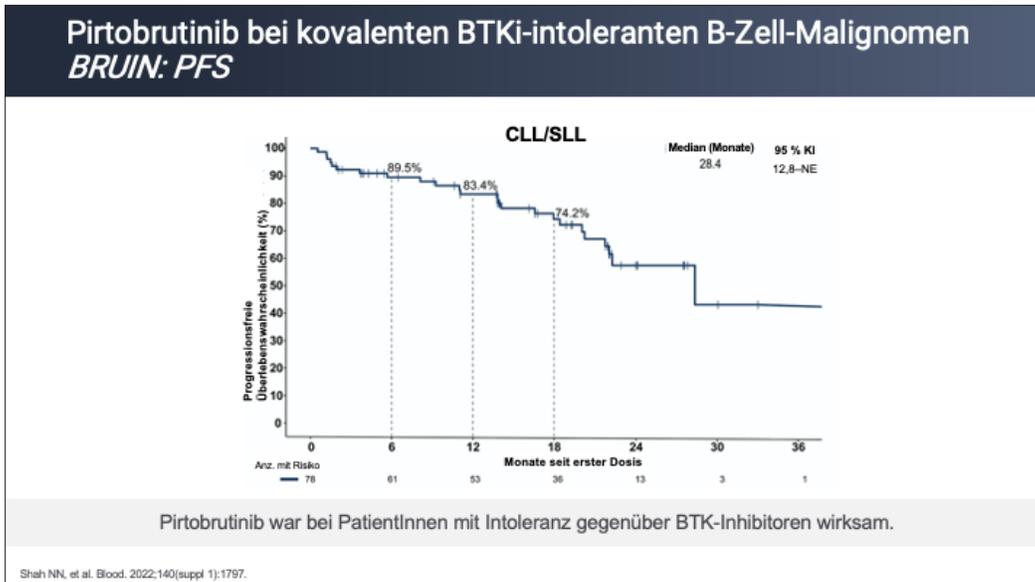
Eine positive Wirksamkeit wurde unabhängig von BTK-C481-Mutationsstatus, Alter oder TP53- und/oder del(17p)-Mutationsstatus und bei PatientInnen mit vorherigen Therapielinien beobachtet. Und auch hier scheint mir das besonders bei den PatientInnen bedeutsam, die vorher mit kovalenten BTK-Inhibitoren und einem BCL-2-Inhibitor behandelt worden waren. Es gab wirklich konsistente, hohe allgemeine Ansprechraten über all diese Subgruppen hinweg.



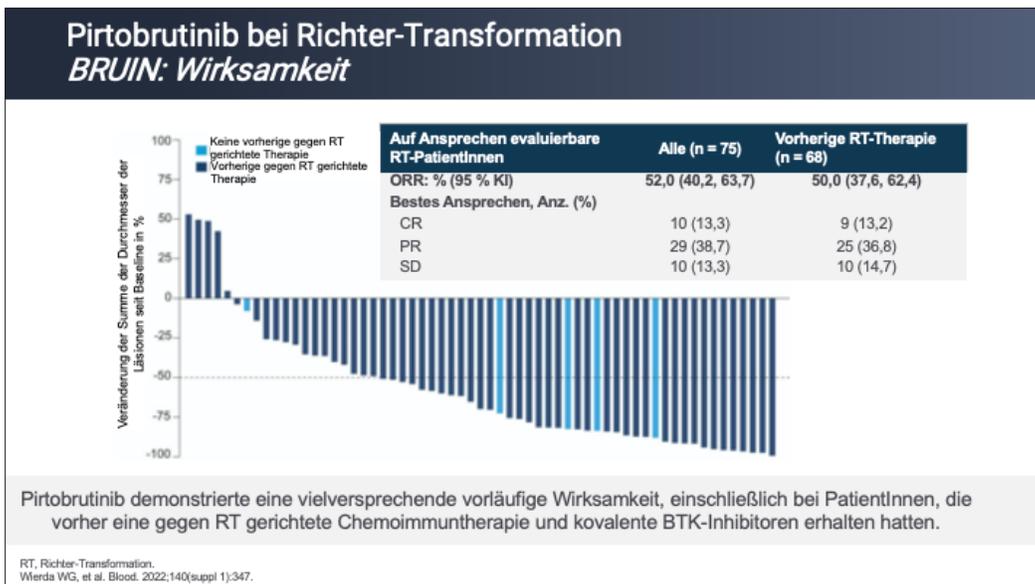
Natürlich ist einer der hervorstechendsten Aspekte dieses Wirkstoffs die niedrige Toxizitätsrate und die niedrige Zahl von UE im Grad ≥ 3 und daher niedrige Abbruchraten aufgrund arzneimittelbedingter Toxizität.



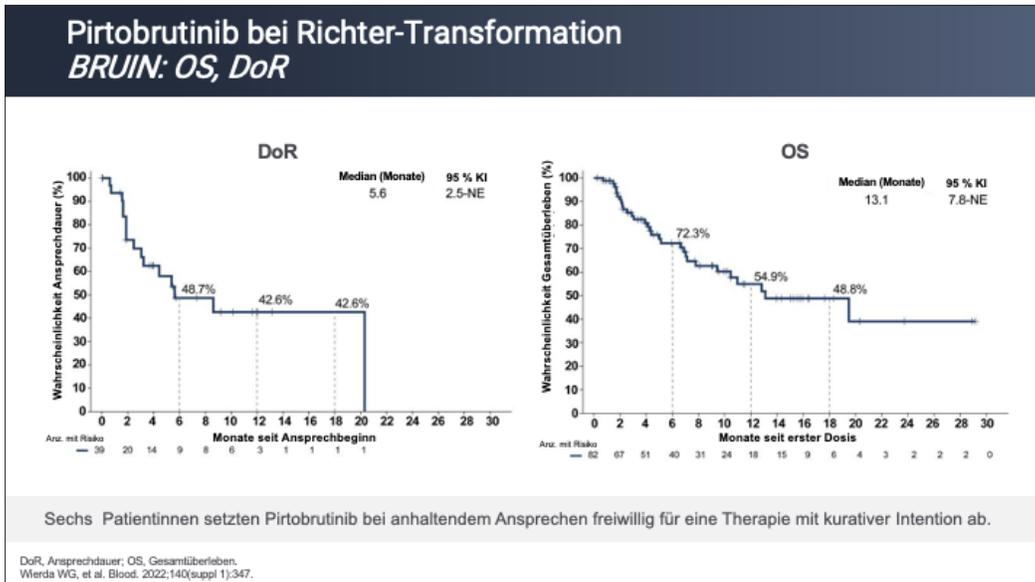
Erweitert man die Gruppe auf sämtliche B-Zell-Malignome, die bisher mit Pirtobrutinib in der Phase-I/II-Studie, BRUIN, behandelt wurden, zeigt dieses Abstract, dass Pirtobrutinib als Monotherapie bei diesen PatientInnen sicher und gut verträglich ist. Es wurde eine Teilgruppe von PatientInnen ausgewertet, die gegenüber einer vorherigen BTK-Inhibitortherapie intolerant waren. Die Analyse schloss PatientInnen ein, die unter Antikoagulanzen waren und vorher und/oder aktiv Vorhofflimmern hatten. Die meisten dieser PatientInnen erlitten kein Rezidiv von hochgradigen UE, die zum Abbruch ihrer ersten BTK-Inhibitortherapie führten. Unter den PatientInnen, die abbrachen, gab es keinen Patienten, der Pirtobrutinib aufgrund von UE absetzte.



Das Abstract zeigt, wie wirksam Pirtobrutinib bei PatientInnen ist, die gegenüber einem vorherigen BTK-Inhibitor intolerant waren.



Hier möchte ich einen etwas anderen Aspekt behandeln, die Richter-Transformation. Hier gab es ein richtig gutes Abstract, das die PatientInnen mit Richter-Transformation beschrieb, die intensiv vorbehandelt waren. Natürlich ist das eine Gruppe mit einer extrem ungünstigen Prognose, und Pirtobrutinib demonstrierte nur als Monotherapie eine wirklich vielversprechende vorläufige Wirksamkeit. Das schließt PatientInnen ein, die vorher eine Chemoimmuntherapie und kovalente BTK-Inhibitoren erhalten hatten. Es gab 50 PatientInnen in dieser Studie, die zu diesem Zeitpunkt für ein Ansprechen infrage kamen. Die allgemeine Ansprechrate betrug 54 %, was bei dieser Population großartig ist. Meiner Meinung nach noch bemerkenswerter war, dass es zu fünf kompletten Ansprechen (CR) unter einem BTK-Inhibitor als Monotherapie kam, das ist bei dieser Patientenpopulation wirklich großartig.



Nun ist die Nachbeobachtungsdauer relativ kurz, die mediane Ansprechdauer betrug 8 Monate. Das mediane Gesamtüberleben betrug 13 Monate, also noch nicht wirklich gut für diese PatientInnen. Aber es gab sechs PatientInnen in der Studie, die freiwillig Pirtobrutinib abbrachen, um sich einer allogenen Stammzelltransplantation zu unterziehen. Das könnte also ein Wirkstoff sein, mit dem man diese PatientInnen so weit behandeln kann, bis sie ein Ansprechen erreichen.

### Pirtobrutinib bei Richter-Transformation BRUIN: Sicherheit

UE	Alle Dosen und Patienten (n = 773)			
	TEAE (≥ 15 %) in %		Behandlungsbedingte UE in %	
	Jeder Grad	Grad ≥ 3	Jeder Grad	Grad ≥ 3
Fatigue	28,7	2,1	9,3	0,8
Diarrhö	24,2	0,9	9,3	0,4
Neutropenie	24,2	20,4	14,7	11,5
Kontusion	19,4	0,0	12,8	0,0
Husten	17,5	0,1	2,3	0,0
COVID-19	16,7	2,7	1,3	0,0
Übelkeit	16,2	0,1	4,7	0,1
Dyspnoe	15,5	1,0	3,0	0,1
Anämie	15,4	8,8	5,2	2,1
<b>UE von besonderem Interesse</b>	<b>Jeder Grad</b>	<b>Grad ≥ 3</b>	<b>Jeder Grad</b>	<b>Grad ≥ 3</b>
Prellung	23,7	0,0	15,1	0,0
Ausschlag	12,7	0,5	6,0	0,4
Arthralgie	14,4	0,6	3,5	0,0
Blutung/Hämatom	11,4	1,8	4,0	0,6
Hypertonie	9,2	2,3	3,4	0,6
AF/VHF	2,8	1,2	0,8	0,1

Pirtobrutinib war gut verträglich, mit niedrigen Abbruchraten aufgrund von arzneimittelbedingter Toxizität.

Wierda WG, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):347.

Und auch hier wurde der Wirkstoff von diesen PatientInnen wirklich gut getragen.

### Nemtabrutinib bei vorbehandelten B-Zell-Malignomen *Bellwave-001: ORR*

CLL/SLL					
	CLL/SLL (n = 57)	Vorherige BTK- und BCL-2-Inhibitoren (n = 24)	BTK C481S- Mutation (n = 36)	Keine IGHV- Mutation (n = 30)	del(17p) (n = 19)
ORR: Anz. (%)	32 (56)	14 (58)	21 (58)	15 (50)	10 (53)
[95 % KI, %]	[42, 69]	[37, 78]	[41, 75]	[31, 69]	[29, 76]
<b>BOR, Anz. (%)</b>					
CR	2 (4)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	1 (5)
PR	15 (26)	6 (25)	11 (31)	8 (27)	2 (11)
PR-L	15 (26)	8 (33)	9 (25)	7 (23)	7 (37)
SD	16 (28)	7 (29)	10 (28)	9 (30)	4 (21)
PD	1 (2)	1 (4)	0 (0)	1 (3)	1 (5)
NA	8 (14)	2 (8)	5 (14)	5 (17)	4 (21)

Ähnliche ORR über wichtige Subgruppen hinweg (CLL/SLL mit vorherigen BTK- und BCL-2-Inhibitoren, C481S-mutierte BTK, del(17p) und IGHV ohne Mutation)

BOR, bestes Gesamtansprechen; PR-L, partielles Ansprechen mit Lymphozytose.  
Woyach JA, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):3114.

Kommen wir nun zu Nemtabrutinib, einem weiteren nichtkovalenten BTK-Inhibitor, mit der erweiterten und aktualisierten Analyse dieser Phase-I/II-Studie, Bellwave-001, in der Nemtabrutinib mit der empfohlenen Phase-II-Dosis von 65 Milligramm täglich verabreicht wurde. Dieser Wirkstoff sorgt ebenfalls für eine wirklich vielversprechende und anhaltende Antitumoraktivität mit einem vertretbaren UE-Profil. Auch wurde der Wirkstoff in einer intensiv vorbehandelten Patientenpopulation geprüft, die bereits mit anderen neuen Wirkstoffen, unter anderem auch BTK- und BCL-2-Inhibitoren, behandelt worden waren. Die Analyse ergab ähnliche allgemeine Ansprechraten über diese wesentlichen Hochrisiko-Subgruppen mit PatientInnen, die vorher mit BTK-, BCL-2-Inhibitoren behandelt worden waren und einen BTK-Status mit C481S-Mutation, del(17P)-Mutation oder IGHV-Status ohne Mutation aufwiesen.

### Nemtabrutinib bei vorbehandelten B-Zell-Malignomen *Bellwave-001: Sicherheit*

Behandlungsbedingte UE, Anz. (%)	Alle PatientInnen bei 65 mg 1x tägl. (n = 112)	
	Alle	Grad ≥ 3
Alle behandlungsbedingten UE	82 (73)	45 (40)
<b>Behandlungsbedingte UE</b>		
Dysgeusie	23 (21)	0 (0)
Neutrophilenzahl vermindert	22 (20)	19 (17)
Fatigue	14 (13)	2 (2)
Thrombozytenzahl vermindert	13 (12)	5 (4)
Übelkeit	13 (12)	0 (0)
Hypertonie	11 (10)	4 (4)
Diarrhö	11 (10)	2 (2)
Pyrexie	9 (8)	0 (0)
Verstopfung	8 (7)	0 (0)
Erbrechen	7 (6)	0 (0)
Arthralgie	6 (5)	0 (0)
Schwindelgefühl	6 (5)	0 (0)
Makulopapulöser Ausschlag	6 (5)	3 (3)

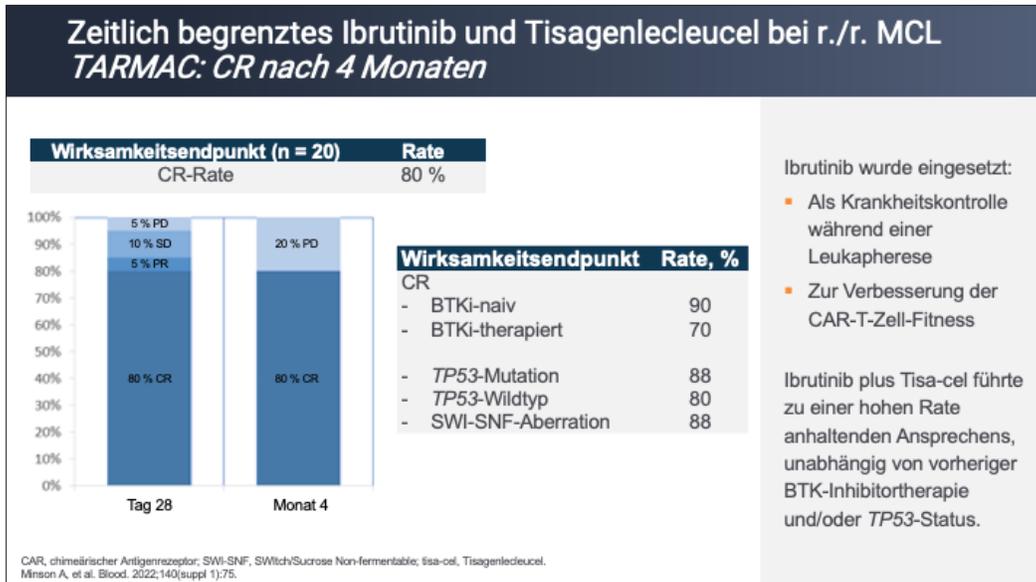
Niedrige Rate von Abbrüchen aufgrund behandlungsbedingter UE von 14 %

Woyach JA, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):3114.

Auch hier wurde eine wirklich niedrige Rate von Abbrüchen aufgrund behandlungsbedingter UE berichtet, nur 13 % in dieser Studie.

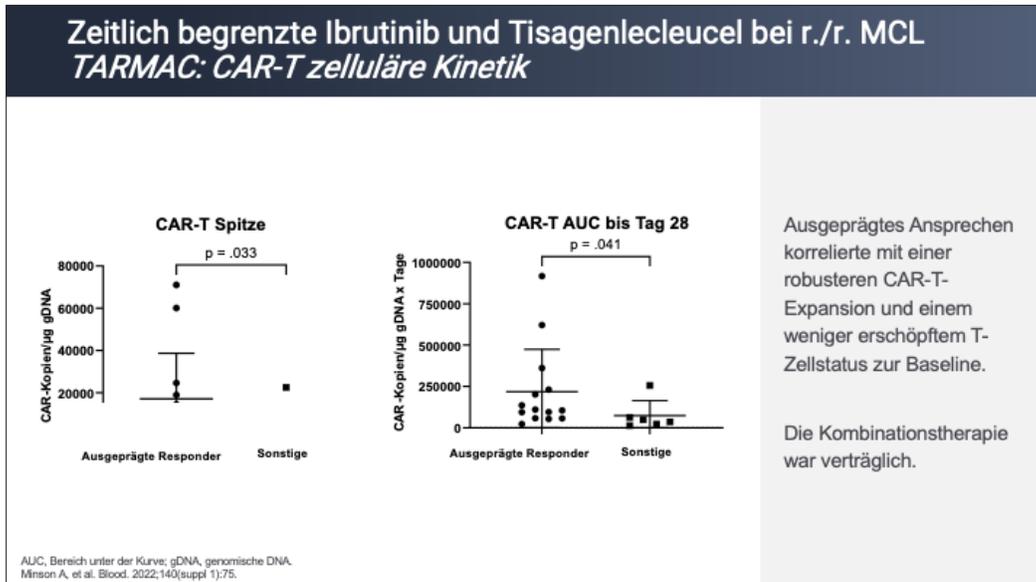


Hier würde ich gerne von CLL zum Mantelzell-Lymphom wechseln. Chan, können Sie ein Update geben, wie es hier mit kovalenten BTK-Inhibitoren aussieht?



**Chan Cheah, MD, MBBS, FRACP, FRCPA, DMSc:** Sehr gerne, Debbie, Danke. Es wurden einige interessante Abstracts rund um kovalente BTK-Inhibitoren bei Mantelzell-Lymphom vorgestellt. Es wird darin einer Studie vorgestellt, die im Peter MacCallum Cancer Center in Melbourne durchgeführt wurde und in der eine Kombination aus zeitlich begrenzter Ibrutinib-Gabe in Kombination mit Tisagenlecleucel bei PatientInnen mit Mantelzell-Lymphom untersucht wurde, das gegen die primäre BTK-Inhibitor-Therapie refraktär war. Wie Sie wissen, bleibt das Management von PatientInnen mit Mantelzell-Lymphom, das sich als refraktär gegen eine kovalente BTK-Inhibitortherapie erweist, problematisch. Es gibt eine zugelassene CAR-T-Zell-Therapie, Brexucabtagen-Autoleucel, aber darüber hinaus müssen noch weitere Therapien entwickelt werden. In diesem Abstract wurde Ibrutinib zum einen zur Krankheitskontrolle während der Leukapherese eingesetzt, während die CAR-T-Zellproduktion stattfand. Zum anderen wurde es als hypothetische Methode zur Verbesserung der CAR-T-Zell-Fitness herangezogen, um die Wirksamkeit potenziell zu verbessern.

In diese Studie wurden rund 20 PatientInnen aufgenommen. Es war eine ziemlich kleine Studie. Allerdings war die Wirksamkeit recht beeindruckend. Nach vier Monaten lag die CR-Rate bei 80 %, und nur eine Minderheit der PatientInnen erlitt einen Krankheitsprogress. Die Ansprechrate unter den PatientInnen, die BTK-naiv waren, lag bei einem CR von 90 %. Das lag zahlenmäßig leicht unter der Gruppe, die eine BTKi-(Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor-)Therapie erhalten hatten, aber das war statistisch nicht signifikant. Vielversprechend ist meiner Meinung, dass diese PatientInnen, die häufig eine hochriskante Biologie, wie etwa TP53-Mutationen, einen hohen Ki67-Wert und andere Genomaberrationen aufweisen, die mit einer ungünstigen Biologie einhergehen, alle wirklich hohe CR-Raten erreichten. Dies wiederum spricht für den Einsatz von Tisagenlecleucel und Ibrutinib bei dieser Population.



Es wurden auch einige schöne korrelative Untersuchungen in dieser Studie durchgeführt und auf die Korrelation zwischen der Expansion von CAR-(Chimären-Antigenrezeptor)-Zellen und Markern für depletierte T-Zellen vorgenommen und gezeigt, dass diese mit dem Ansprechen korrelierten.

### Zilovertamab und Ibrutinib bei MCL/CLL/MZL TEAE ≥ 20 %

MCL/CLL Teile 1, 2, und 3: Zilovertamab plus Ibrutinib, Anz. (%)			
n = 85	Insgesamt	Grade 1–2	Grade ≥ 3
Diarrhö	39 (45,9)	36 (42,4)	3 (3,5)
Fatigue	39 (45,9)	34 (40,0)	5 (5,9)
Kontusion	33 (38,8)	33 (38,8)	0 (0)
Husten	26 (30,6)	26 (30,6)	0 (0)
Arthralgie	24 (28,2)	22 (25,9)	2 (2,4)
Hypertonie	23 (27,1)	14 (16,5)	9 (10,6)
URTI	22 (25,9)	22 (25,9)	0 (0)
Schwindelgefühl	21 (24,7)	21 (24,7)	0 (0)
Thrombozytopenie	21 (24,7)	19 (22,4)	2 (2,4)
Übelkeit	20 (23,5)	20 (23,5)	0 (0)
Hämaturie	19 (22,4)	19 (22,4)	0 (0)
Ausschlag	19 (22,4)	19 (22,4)	0 (0)
Anämie	18 (21,2)	14 (16,5)	4 (4,7)
Dyspnoe	18 (21,2)	17 (20,0)	1 (1,2)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	17 (20,0)	17 (20,0)	0 (0)
Brüchige Fingernägel	17 (20,0)	17 (20,0)	0 (0)

MZL, Marginalzonen-Lymphom  
Lee HJ, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):232.

**Zilovertamab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der die Tumorstammzell-Aktivität des Krebsstammzell-Antigens ROR1 hemmt.**

Zilovertamab plus Ibrutinib wurde gut vertragen mit einem allgemeinen Sicherheitsprofil, das konsistent mit einer Ibrutinib-Monotherapie war.

Es wurde außerdem ein anderes Abstract zu Ibrutinib in Kombination mit einem ROR1-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, dem sogenannten Zilovertamab vedotin (ZV) vorgestellt. Zilovertamab vedotin ist in der Tat ein interessantes Molekül. Es zeigt auch Aktivität bei CLL, wie Sie wissen. Und in dieser bestimmten Studie waren sowohl PatientInnen mit Mantelzell-Lymphom als auch CLL aufgenommen worden. Zilovertamab wird im Wesentlichen als Infusion verabreicht. Das Sicherheitsprofil von ZV in Kombination mit Ibrutinib schien in dieser Kombination die Toxizität nicht wesentlich zu erhöhen.

**Zilovertamab und Ibrutinib bei MCL/CLL/MZL**  
*Wirksamkeit*

Endpunkt	MCL (Teile 1 und 2) Zilo plus Ibr (n = 28)	CLL (Teile 1 und 2) Zilo plus Ibr (n = 34)	CLL (Teil 3) Zilo plus Ibr (n = 16)	CLL (Teil 3) Ibr (n = 7)
ORR, Anz. (%)	25 (89,3)	31 (91,2)	15 (93,8)	7 (100)
CR, Anz. (%)	12 (42,9)	3 (8,8)	0 (0)	1 (14,3)
PR, No. (%)	13 (46,4)	27 (79,4)	15 (93,8)	6 (85,7)
SD, Anz. (%)	1 (3,6)	3 (8,8)	1 (6,3)	0 (0)
Mediane DoR, mediane (95 % KI) Mo.	34,1 (13,84, NE)	33,5 (33,5, NE)	NR (22,23, NE)	NR (8,3, NE)
Nachbeobachtungsdauer, mediane (95 %-KI) Mo.	19,5 (19,4, 28,5)	40,0 (38,6, 43,5)	29,2 (27,4, 30,3)	30,0 (19,1, 33,1)

Hohe Ansprechraten und dauerhaftes Ansprechen wurden sowohl bei MCL und CLL beobachtet.

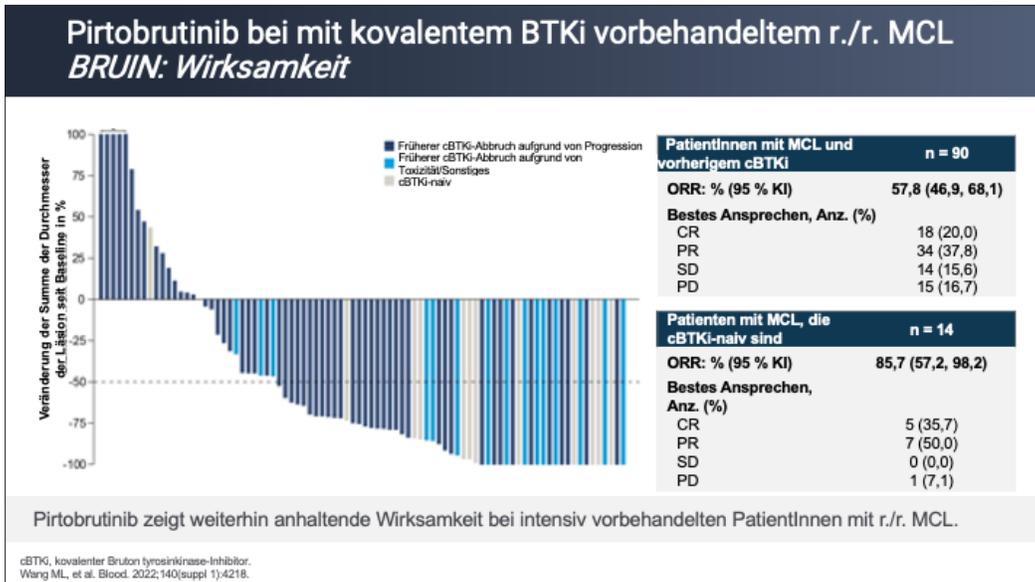
NR, nicht berichtet.  
Lee HJ, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):232.

Dafür schien es die Wirksamkeit zu erhöhen. Unter einer Monotherapie mit Ibrutinib würde man in einer Population mit Mantelzell-Lymphom-PatientInnen, die rezidiert und refraktär sind, eine vollständige Ansprechrate von vielleicht 30 % oder 40 % erwarten, wenn man diese anhand einer Positronen-Emissionstomografie (PET) evaluieren würde. Meiner Meinung nach war die allgemeine Ansprechrate und CR-Rate in dieser Studie vielversprechend und wahrscheinlich ein bisschen höher als erwartet. Aber beeindruckender war die mediane Ansprechdauer, die für die Mantelzell-Lymphom-Kohorte beobachtet wurde, die bei etwa 34 Monaten lag. Wenn Sie zurück an einige Phase-II-Studien mit Ibrutinib und Acalabrutinib als Monotherapien bei Mantelzell-Lymphom denken, würde man normalerweise eine etwas kürzere Ansprechdauer erwarten, vielleicht um die zwei Jahre oder so. Und diese Daten dienen als Basis für eine laufende Phase-III-Studie, für die aktuell rekrutiert wird.

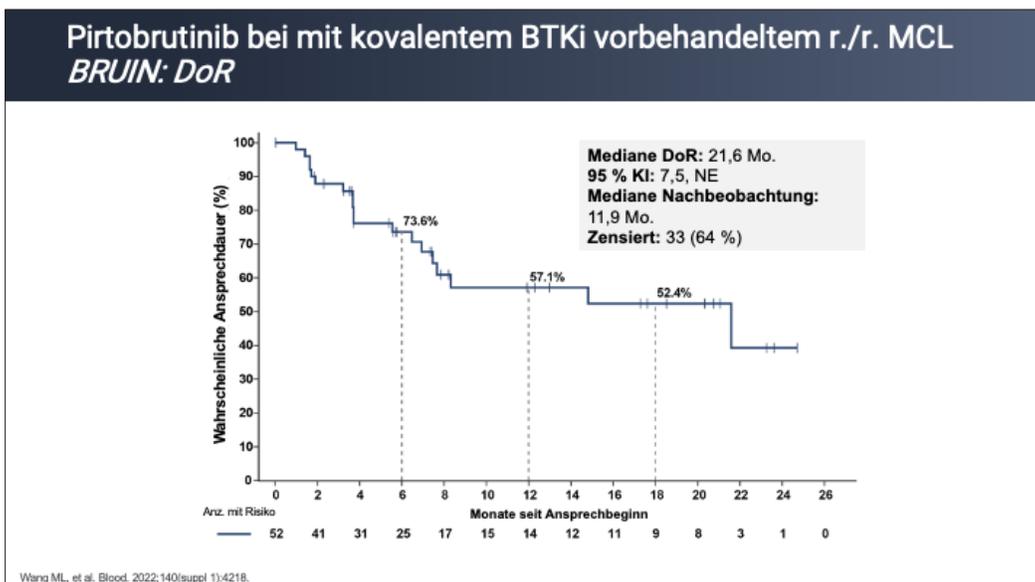
Medscape  
Oncology Global

## Nichtkovalente BTK-Inhibitoren bei MCL

**Dr. Stevens:** Das hört sich großartig an. Nirav, wie sieht es mit nichtkovalenten BTK-Inhibitoren bei Mantelzell-Lymphom aus?



**Nirav N. Shah, MD:** Hier handelt es sich um einen nichtkovalenten oder reversiblen BTK-Inhibitor und die Studie wurde von Dr. Wang in einem Abstract vorgestellt und dann in der Gruppe von Dr. Anderson und KollegInnen mit Blick auf die Wirksamkeit für diese PatientInnen mit rezidiertem, refraktärem Mantelzell-Lymphom diskutiert. Die Studie umfasst eine wirklich große Kohorte von PatientInnen und wird jetzt mit einer verlängerten Nachbeobachtung der Phase-I/II-Studie, BRUIN, durchgeführt. Innerhalb dieser Kohorte wurde die Mehrzahl der Patienten tatsächlich mit einem kovalenten BTK-Inhibitor behandelt. Das ist also eine interessante Population. Und die Frage hierbei ist: Kann ein nichtkovalenter Inhibitor in dieser Patientenpopulation funktionieren?



Interessanterweise betrug die allgemeine Ansprechrate bei Patienten, die vorher einen kovalenten BTKi erhalten hatten, 57,8 %. Wenig überraschend war, dass in einer kleinen Gruppe von PatientInnen, die BTK-Inhibitor-naïv waren, die Rate mit 85,7 % viel höher lag. Aber wir wissen, dass bei diesen PatientInnen, bei denen kovalente BTK-Inhibitoren versagt haben, wenige Optionen zur Verfügung stehen. Das sieht nach einer vielversprechenden Strategie aus. Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 22 Monaten, aber die mediane Nachbeobachtung betrug 12 Monate. Letztendlich war der Hauptgrund, warum PatientInnen am Ende die Therapie abbrachen, ein Krankheitsprogress.

**Pirtobrutinib bei mit kovalentem BTKi vorbehandeltem r./r. MCL  
BRUIN: Sicherheit**

UE	Alle Dosen und Patientinnen (n = 725)			
	TEAE (≥ 15 %) in %		Behandlungsbedingte UE in %	
	Jeder Grad	Grad ≥ 3	Jeder Grad	Grad ≥ 3
Fatigue	26,3	1,7	9,1	0,8
Diarrhö	22,1	0,8	8,6	0,3
Neutropenie	21,7	18,6	13,0	10,5
Kontusion	19,0	0,0	12,6	0,0
<b>UE von besonderem Interesse</b>	<b>Jeder Grad</b>	<b>Grad ≥ 3</b>	<b>Jeder Grad</b>	<b>Grad ≥ 3</b>
Prellung	23,2	0,0	14,9	0,0
Ausschlag	12,3	0,4	5,5	0,3
Arthralgie	13,0	0,4	3,2	0,0
Blutung/Hämatom	10,2	1,7	3,4	0,4
Hypertonie	9,5	2,8	3,2	0,6
AF/VHF	2,6	1,0	0,7	0,1

Pirtobrutinib war gut verträglich, mit niedrigen Abbruchraten aufgrund von arzneimittelbedingter Toxizität (2 %).

Wang ML, et al. Blood. 2022;140(suppl 1):4218.

Wie bereits bei den anderen Pirtobrutinib-Studien hervorgehoben, scheint das Sicherheitsprofil mit allen anderen Histologien übereinzustimmen, mit niedrigen Abbruchraten von 2 % aufgrund arzneimittelbedingter Toxizitäten. Und es scheint ein leicht anderes Toxizitätsprofil zu haben als die kovalenten BTK-Inhibitoren. Ich glaube, das ist auf den von Ihnen beschriebenen Wirkmechanismus zurückzuführen, Debbie.

Medscape  
Oncology Global

# Klinische Implikationen

**Dr. Stevens:** Das hört sich toll an. Es gibt so viele gute Abstracts zu diesem Thema, und wir sollten darüber sprechen, was das nun für die PatientInnen bedeutet, oder wie man das in der Praxis umsetzt. Worauf stützen Sie Ihre Wahl des BTK-Inhibitors, den Sie aktuell verwenden? Barbara, was denken Sie?

## Die richtigen BTK-Inhibitoren für CLL/SLL

**Kommt Ibrutinib wegen seines besseren Toxizitätsprofils im Vergleich zu Acalabrutinib als kontinuierliche Therapie infrage?**

**Acalabrutinib ist eine geeignete Therapieoption für PatientInnen mit Hypertonie.**

**Zanubrutinib für junge und körperlich fitte PatientInnen und Acalabrutinib für ältere PatientInnen mit Komorbiditäten**

Expertenmeinung von Dr. Barbara F. Eichhorst

**Dr. Eichhorst:** Nun, ich denke, das muss mit jedem Patienten individuell durchgesprochen werden. Es gibt eine große Diskussion darüber, ob Ibrutinib als kontinuierliche Therapie noch eine Rolle spielt, nicht in einer Kombination, sondern als Erhaltungstherapie, aufgrund des besseren Toxizitätsprofils im Vergleich zu Acalabrutinib. Ich halte dagegen, weil ich Ibrutinib immer noch bei jüngeren und körperlich fitten PatientInnen ohne Komorbiditäten einsetze. Die E1912-Studie war bislang die einzige Studie, die bei Ibrutinib einen Nutzen im Gesamtüberleben aufzeigte. Für die jungen PatientInnen unter Acalabrutinib (Acala) gibt es nicht diese Daten. Die ELEVATE-TN-Studie zeigte einen Nutzen im Gesamtüberleben, aber hier ging es um einen Vergleich mit Chlorambucil plus Obinutuzumab. Ich glaube, dass Ibrutinib immer noch von Bedeutung ist.

Natürlich ist Acalabrutinib ein ausgezeichneter Wirkstoff für PatientInnen mit Hypertonie. Zanubrutinib (Zanu) erweist sich gegenüber Ibrutinib als überlegen, aber ich denke, es ist jetzt schwer, eine Entscheidung zwischen Zanu und Acalabrutinib zu treffen, denn es gibt hier keinen Direktvergleich. Und ich glaube, dass wir keinen Direktvergleich erhalten werden.

Daher fällt meine Wahl, oder wenn ich mit meinem Patienten spreche, würde ich, wenn er ein höheres Risiko aufwiese, wäre es wichtiger für ihn, dass er ein langfristiges Ansprechen erreicht. Daher würde ich mich bei jungen und fitten PatientInnen für Zanu entscheiden und bei älteren Patienten mit Komorbiditäten für Acala.

**Dr. Stevens:** Verstanden. Wäre das beim Mantelzell-Lymphom anders? Oder wie treffen Sie Ihre Wirkstoffwahl im Fall von Mantelzell-Lymphom?



**Dr. Shah:** Natürlich. Ich denke, dass wir letztendlich versuchen, unsere Entscheidung auf individueller Basis für den Patienten zu treffen. Ich versuche beispielsweise zu berücksichtigen, welche Toxizität diesem Patienten am meisten schaden könnte. Dank der Daten ist bekannt, dass all diese Wirkstoffe jeweils ganz eigene Toxizitäten mit sich bringen. Zum Teil ist die Entscheidung auch von der Zulassung abhängig. In den USA haben wir Glück, denn es wurden alle drei kovalenten BTK-Inhibitoren für Mantelzell-Lymphom zugelassen, aber ich versuche dennoch, meine Entscheidung ganz auf den Patienten und seine Bedürfnisse abzustimmen.

Wahrscheinlich wird man die zweite Generation stärker nutzen, Acalabrutinib, Zanubrutinib. Und ehrlich gesagt, werden diese von den CLL-PatientInnen hochgerechneten Daten hauptsächlich deswegen berücksichtigt, weil kein Direktvergleich in Bezug auf das Mantelzell-Lymphom durchgeführt wurde. In Bezug auf die Extrapolation einiger Sicherheitsdaten, so sind die Mantelzell-Lymphom-PatientInnen tendenziell etwas älter und haben bereits mehr Komorbiditäten. Das versuche ich bei meinen Entscheidungen zu berücksichtigen. Was denken Sie, Chan?

**Dr. Cheah:** Ja, das ist interessant, nicht wahr? Ich muss sagen, ich teile Ihre Meinung insofern, als ich jetzt vorwiegend die zweite Generation der kovalenten BTK-Inhibitoren bei meinen rezidierten/refraktären Mantelzell-Lymphom-PatientInnen einsetze, häufiger als Ibrutinib. Denn in Australien hat man das Glück, dass drei Wirkstoffe zur Verfügung stehen. Es liegen keine direkten Phase-III-Daten für einen echten Vergleich vor, aber ich denke, dass es vertretbar ist, diesbezüglich die Sicherheitsdaten aus Studien zu CLL und Morbus Waldenström heranzuziehen. Und aus diesem Grund habe ich auch kein Problem damit, häufiger Acalabrutinib und Zanubrutinib als Ibrutinib einzusetzen.

## ALPINE: PFS-Nutzen mit Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib

**PatientInnen aus der ALPINE-Studie waren tendenziell älter, möglicherweise mit mehr Komorbiditäten.**

**Wenn PatientInnen wissen, dass es Alternativen gibt, sind sie weniger bereit, die Nebenwirkungen von Ibrutinib zu tolerieren.**

Expertenmeinung von Barbara F. Eichhorst, MD.

**Dr. Stevens:** Ja, das ist toll. Und ich denke, die gute Nachricht ist, dass eine ganze Reihe von Wirkstoffen für PatientInnen zur Verfügung stehen. Es ist schön, Optionen zu haben. Barbara, ich interessiere mich noch für die ALPINE-Daten, die Sie vorgestellt haben, und würde gerne Ihre Meinung hören, wie der Nutzen von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib in Bezug auf progressionsfreies Überleben den Bereich beeinflussen wird?

**Dr. Eichhorst:** Das Interessante daran ist, dass nur bei Betrachtung des Ibrutinib-Arms es so aussieht, als würde dieser beim progressionsfreien Überleben etwas schlechter als früher wie zum Beispiel in der RESONATE-Studie abschneiden. Und die PatientInnen aus der RESONATE-Studie waren noch intensiver vorbehandelt gewesen.

Meines Wissens nach gibt es dafür keine eindeutige Erklärung, wie etwa, dass die PatientInnen in der ALPINE-Studie tendenziell etwas älter waren. Dafür müsste man schon die Daten im Detail untersuchen und sehen, ob diese PatientInnen mehr Komorbiditäten aufwiesen. Denn offensichtlich ist es absolut wichtig, dass die PatientInnen unter dem BTK-Inhibitor bleiben, da in Bezug auf den Therapieabbruch eine PatientInnen-Differenz von 14 % zugunsten Zanubrutinib vorliegt. Ich würde also davon ausgehen, dass das Entscheidende war, dass die PatientInnen einfach ein besseres Ansprechen erlebten. Vielleicht waren es auch nur die PatientInnen, die hinsichtlich ihrer Komorbiditäten aufgenommen wurden. Und vielleicht spielt es auch eine Rolle, dass durch diese verschiedenen BTK-Inhibitoren, die nun verfügbar sind, und über die die PatientInnen natürlich auch Bescheid wissen, dass Nebenwirkungen nicht mehr so toleriert werden wie am Anfang.

**Dr. Stevens:** Sie wissen, dass sie Optionen haben.

**Dr. Eichhorst:** Ja, sie haben Optionen. Anfangs mit Ibrutinib wollte jeder auf diesem Wirkstoff bleiben, aber das hat sich geändert.

## Behandlung von Nebenwirkungen der BTK-Inhibitoren

 <b>Kurzfristige Nebenwirkungen (z. B. Kopfschmerzen)</b> <p>Eine gute Beratung wäre ausreichend, da diese nur über kurze Zeit andauern.</p>	 <b>Kardiovaskuläre Toxizitäten (z. B. ventrikuläre Arrhythmien, VHF, Schlaganfall)</b> <p>Umstellung auf einen kovalenten BTKi der zweiten Generation oder auf einen nichtkovalenten BTKi, wenn verfügbar, erwägen</p>
 <b>Vorhofflimmern</b> <p>Einbindung eines Kardio-Onkologen und/oder den Einsatz von Antikoagulanzen erwägen (auf Blutungsereignisse überwachen)</p>	 <b>Hypertonie</b> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Umstellung auf Acalabrutinib, wenn der Patient Ibrutinib erhalten hatte</li><li>▪ Dosisreduktion ist eine Option bei gut kontrollierter Erkrankung</li></ul>

Expertenmeinung von Chan Cheah, MBBS, FRACP, FRCPA, DMSc; Nirav N. Shah, MD, und Dr. med. Barbara F. Eichhorst.

**Dr. Stevens:** Ja, da stimme ich überein. Und wie ist das mit dem Management der Nebenwirkungen? Chan, gibt es bestimmte Nebenwirkungen unter diesen BTK-Inhibitoren, die besonders schwer in den Griff zu bekommen sind. Und wie gehen Sie damit um? Reduzieren Sie die Dosis? Stellen Sie die Patienten auf eine andere Wirkstoffklasse um? Wie gehen Sie vor?

**Dr. Cheah:** Das ist eine sehr gute Frage, Debbie. Ich denke, das hängt von den Nebenwirkungen ab. Es gibt bestimmte Nebenwirkungen, von denen man weiß, dass sie nur kurz anhalten, so die ersten ein oder zwei Monate der Behandlung. Zum Beispiel Kopfschmerzen unter Acalabrutinib. Dann berät man die PatientInnen dazu, Koffein hilft zum Beispiel sehr gut hier. Und wenn PatientInnen wissen, dass das nur kurz andauert, sitzen sie es einfach aus.

Andere Nebenwirkungen können da schon mehr Probleme bereiten. Wenn PatientInnen an Vorhofflimmern leiden, muss man schon vorsichtiger sein, einen Kardio-Onkologen hinzuziehen, sicherstellen, dass u. U. die Herzfrequenz ordnungsgemäß kontrolliert wird. Dann muss man erwägen, ob ein Patient vielleicht ein Antikoagulans benötigt, denn PatientInnen mit CLL und Mantelzell-Lymphom sind häufig älter. Sie haben häufiger eine höhere Herzinsuffizienz, Hypertonie, sind  $\geq 75$  Jahre alt, haben Diabetes mellitus, Schlaganfall oder TIA, Gefäßerkrankung, sind im Alter zwischen 65 und 74 Jahren, Geschlechtskategorie, CHA2DS2-VASc-Score. Und wenn sie an VHF leiden, sollte man darüber nachdenken, ob man ihnen nicht Antikoagulanzen verabreicht. Dabei muss aber auch berücksichtigt werden, dass ihre BTK-Inhibitortherapie zu erhöhten Blutungsraten führt. Einige wichtige Dinge also, die berücksichtigt werden müssen. Glücklicherweise ist nicht die Mehrzahl der PatientInnen unter Therapie davon betroffen, aber die Erstberatung ist dadurch natürlich etwas zeitaufwendiger, wenn mit dem BTK-Inhibitor begonnen wird. Nicht wahr?

**Dr. Stevens:** Meiner Meinung nach ist die Erstberatung wirklich hilfreich, um die PatientInnen über die Nebenwirkungen aufzuklären, auf die sie achten sollten, und ihnen Mut zuzusprechen, dass es PatientInnen gibt, die eine Besserung erfahren, wenn sie die Therapie eine Zeitlang durchhalten. Nirav, was sagen Sie dazu? Gibt es Nebenwirkungen, bei denen Sie gerne gleich auf eine andere Wirkstoffklasse umsteigen und nicht erst die Dosis reduzieren oder zu einem anderen BTK-Inhibitor wechseln würden?

**Dr. Shah:** Ja, ich denke, die größte langfristige Sorge sind kardiovaskuläre Toxizitäten, nicht wahr?

**Dr. Stevens:** Ja.

**Dr. Shah:** Nun, es werden neue Daten veröffentlicht. Es gab einige Poster und Schriften, die von ventrikulären Arrhythmien, Vorhofflimmern berichteten, die das Risiko für Schlaganfall und andere Komplikationen erhöhen. Wir sehen also niedrigere Raten von Vorhofflimmern. Die vorhin besprochenen Daten zu beiden kovalenten BTK-Inhibitoren der zweiten Generation und auch zu nichtkovalenten, die zu diesem Zeitpunkt ja in unseren Ländern noch nicht zur Verfügung stehen. Meiner Meinung nach gibt es aber bei der kardiovaskulären Toxizität ein kurz- und ein langfristiges Risiko. Und schließlich ist das Ziel für die PatientInnen, dass sie diese Medikamente weiter nehmen können, therapietreu bleiben, weil sich das bekanntermaßen auf ihr progressionsfreies Überleben auswirkt. In so einer Situation würde ich über einen anderen Wirkstoff nachdenken.

**Dr. Stevens:** Barbara, in meiner Praxis ist die Hypertonie ein besonders Problem. Wie gehen Sie damit um, was denken Sie darüber? Manchmal habe ich junge PatientInnen, die dauerhaft unter einer BTK-Inhibitortherapie sind und dann muss ich ihnen ein Blutdruckmittel nach dem anderen verordnen. Wie gehen Sie mit Hypertonie um?

**Dr. Eichhorst:** Ja, ich würde auf Acalabrutinib umstellen, wenn der Patient bereits Ibrutinib erhält. Andernfalls, wenn CLL bereits unter sehr guter Kontrolle ist, zum Beispiel, weil der Patient bereits seit einigen Jahren in Behandlung ist, würde ich die Dosis reduzieren, was mit Acalabrutinib aufgrund der verfügbaren Tablettengröße nicht so einfach ist. Im Hinblick auf Zanubrutinib unterschieden sich die Raten für arterielle Hypertonie im Vergleich zu Acalabrutinib nicht, aber ich würde es zuerst mit einer Dosisreduzierung probieren, bevor ich die Therapie bei diesen PatientInnen ganz absetze.

### Nichtkovalente Inhibitoren: Neues Behandlungsparadigma

- PatientInnen mit MCL, bei denen eine kovalente BTKi-Therapie fehlschlägt, haben wenig Optionen.**
  - Die CAR-T-Zell-Therapie eignet sich nicht für ältere PatientInnen.
  - Aufkommende nicht-kovalente BTK-Inhibitoren könnten die Behandlungslücke schließen.
- Eine Direktvergleichsstudie von nichtkovalenten und kovalenten BTKi bei MCL ist im Gange.<sup>[a]</sup>**
- Die optimale Therapieabfolge von kovalenten/nichtkovalenten BTKis bei behandlungs-naiven PatientInnen ist nicht bekannt.**
- Einige gegenüber nichtkovalenten BTKi resistente Mutationen führen zu Resistenz gegenüber kovalenten BTK-Inhibitoren.<sup>[b]</sup>**

Expertenmeinung von Nirav N. Shah, MD; Chan Cheah, MBBS, FRACP, FRCPA, DMSc, und Dr. med. Barbara F. Eichhorst.  
a. ClinicalTrials.gov. Zugriff im Dezember 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04692255>; b. Wang E, et al. N Engl J Med. 2022;386:735-743.

**Dr. Stevens:** Ja, diese Daten über die neuen Wirkstoffe sind ausgesprochen interessant und das Toxizitätsprofil ist wirklich toll. Gerne würde ich noch von Ihnen hören, Nirav, was Sie darüber denken und wo Sie diese nichtkovalenten BTK-Inhibitoren in der Mantelzell-Lymphom-Therapie sehen?

**Dr. Shah:** Ich denke, dass es wirklich großartig ist, dass wir diese Wirkstoffklasse haben. Für die von uns, die Mantelzell-Lymphom behandeln, ist natürlich ein Therapiemisserfolg mit einem kovalenten BTKi wie der Sturz in einen Abgrund. Wir versuchen dann alles, um CAR-T zu erhalten. Aber CAR-T ist laut aktueller Zulassung nicht unbedingt die verträglichste Therapie, besonders in einer Gruppe mit 70- bis 80-jährigen Mantelzell-Lymphom-PatientInnen. Meiner Meinung nach liegt der erste klinische Nutzen und offene Bedarf bei Mantelzell-Lymphom in Optionen für Therapiemisserfolge mit einem kovalenten BTKi. Wie das aussieht, muss man noch abwarten. Mit den nichtkovalenten Wirkstoffen hat man natürlich etwas für diese Patientenpopulation an der Hand. Es gibt eine Direktvergleichsstudie, in der nichtkovalente und kovalente bei Mantelzell-Lymphom verglichen werden sollen. Das ist ehrlich gesagt eine mutige Studie.

**Dr. Stevens:** Da stimme ich zu.

**Dr. Shah:** Trotzdem werden wir durch diese viele Informationen gewinnen. Man wird erfahren, ob der Wirkmechanismus von nichtkovalenten BTKi tatsächlich zu einer besseren Wirksamkeit und Sicherheit führt. Etwas, was man nur in einer Direktvergleichsstudie herausfinden kann. Momentan bin ich einfach froh und hoffnungsvoll, dass man diesen neuen Wirkstoff für die PatientInnen zur Verfügung hat, denn bei Versagen eines kovalenten BTKi sehe ich keine wirklichen Alternativen.

**Dr. Stevens:** Ja.

**Dr. Cheah:** Ich glaube, man kann davon ausgehen, dass Pirtobrutinib als Therapie für PatientInnen nach einem Krankheitsprogress nach einem kovalenten BTK zugelassen wird. Das ist meiner Meinung nach eine klare Wahl. Es funktioniert wirklich gut und hat nur eine begrenzte Toxizität. Und wie Sie sagten, Nirav, viele PatientInnen kommen für CAR-T nicht infrage bzw. CAR-T und Brexu-cel gehen als Neurotoxine mit einigen Toxizitäten einher.

Die wirklich spannende Frage ist, ob es auch für BTK-naive PatientInnen zugelassen wird, nicht? In diesem Fall hätte man ja beinahe eine PFS2-Situation (Zeit von der Randomisierung bis zum Progress unter Zweitlinientherapie). Man stelle sich nur vor: Erst gewinnt man zwei Jahre und dann noch mal zwei Jahre? Wissen Sie, was ich meine?

**Dr. Shah:** Ja, natürlich.

**Dr. Cheah:** Das ist genau das, was auch bei SHINE als Frontlinientherapie passierte. Dann stellt sich die Frage der Therapieabfolge.

**Dr. Stevens:** Barbara, was sagen Sie zu diesen nichtkovalenten BTK-Inhibitoren? Wo würden Sie diese bei CLL sehen wollen?

**Dr. Eichhorst:** Ähnlich wie beim Mantelzell-Lymphom. Das ist wirklich eine wichtige Frage, denn die Studie mit dem Direktvergleich mit Acalabrutinib ist jetzt angelaufen. Und die Frage stellt sich natürlich: Wenn man diese Rescue-Therapie bereits als Frontlinientherapie verwendet, profitieren die PatientInnen tatsächlich davon? Insbesondere, wenn man sich die interessanten Daten zu den Resistenzmutationen anschaut, wo wahrscheinlich viele der Resistenzmutationen oder einige von ihnen gegenüber Pirtobrutinib auch zu einer Resistenz gegenüber einem kovalent bindenden BTK-Inhibitor und umgekehrt führen könnten, zumindest in einigen Fällen. Aber klar, besonders im Hinblick auf das Sicherheitsprofil ist das ein sehr vielversprechender Wirkstoff.

**Dr. Stevens:** Ich weiß, Sie beziehen sich auf den Artikel im *New England Journal of Medicine* über die Untersuchung von CLL-Resistenz gegenüber Pirtobrutinib. Und das wirklich Interessante für mich war, dass man diese Tabelle mit aufgenommen hatte, und viele unterschiedliche BTK-Inhibitoren prüfte. Unterschiedliche Wirkstoffe führen zu unterschiedlichem Ansprechen. Vielleicht sind eines Tages so viele BTK-Inhibitoren verfügbar, dass man anhand des Genomprofils den BTK auswählen kann, auf den sie am ehesten ansprechen würden.

An dieser Stelle möchte ich Ihnen allen herzlich danken. Das war eine großartige Diskussionsrunde.

Medscape  
Oncology Global

**Vielen Dank für Ihre Teilnahme  
an dieser Schulung.**

Es war toll, Sie und Ihre Expertise hier bei uns zu haben. Danke auch an das Publikum für die Teilnahme an dieser Schulung. Bitte fahren Sie jetzt mit der Beantwortung der folgenden Fragen und der Bewertung fort.

*Diese Mitschrift wurde nicht redigiert.*

## Informationen über die beteiligten Fachleute und Offenlegungserklärungen

Medscape, LLC, verlangt von jeder Person, die an Fortbildungsangeboten beteiligt ist und deren Inhalt beeinflussen kann, alle finanziellen Beziehungen zu nicht förderfähigen Unternehmen aus den letzten 24 Monaten offenzulegen. Nicht förderfähige Unternehmen sind Organisationen, deren Hauptgeschäft die Herstellung, Vermarktung, der Verkauf, Wiederverkauf oder Vertrieb von Gesundheitsprodukten ist, die von oder bei PatientInnen verwendet werden.

Alle relevanten finanziellen Beziehungen von jeder Person mit Beteiligung an den Inhalten an dieser Schulung sind nachstehend aufgeführt und wurden gemäß Medscape-Richtlinien entschärft. Andere bei der Planung dieser Schulung beteiligte Personen unterhalten keine relevanten finanziellen Beziehungen.

### **Deborah Stephens, DO**

Professorin

Direktorin CLL- und Lymphom-Programm

Abteilung für Hämatologie und Blutkrebserkrankungen

University of Utah

Huntsman Cancer Institute

Salt Lake City, Utah, Vereinigte Staaten von Amerika

Deborah Stevens, DO, weist die folgenden relevanten finanziellen Beziehungen aus:

- Beratende Tätigkeit für: AbbVie, Inc.; BeiGene (Beijing) Co., Ltd.; Bristol Myers Squibb Company; Celgene Corporation; CSL Behring; Genentech; Lilly; TG Therapeutics, Inc.
- Forschungsfinanzierung von: Acerta; ArQule; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Juno Therapeutics, Inc.; Mingsight; Newave; Novartis

### **Chan Cheah, MD MBBS, FRACP, FRCPA, DMSc**

Facharzt für Hämatologie

Sir Charles Gairdner Hospital

Perth, Australien

Chan Cheah, MD MBBS, FRACP, FRCPA, DMSc, weist die folgenden relevanten finanziellen Beziehungen aus:

- Beratende Tätigkeit für: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; BeiGene (Beijing) Co., Ltd.; Bristol Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Gilead Sciences, Inc.; Janssen; Merck Sharp & Dohme; Novartis; Roche; TG Therapeutics, Inc.
- Sprecher oder Mitglied eines Sprecherbüros für: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Roche
- Forschungsfinanzierung von: AbbVie, Inc.; Bristol Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Loxo Oncology; Merck Sharp & Dohme; Roche

### **Dr. med. Barbara F. Eichhorst**

Professorin

Fachärztin für Hämatologie

Abteilung für innere Medizin

Beirätin des Kompetenznetzes Maligne Lymphome (KML)

Uniklinik Köln

Köln, Deutschland

Dr. med. Barbara F. Eichhorst weist die folgenden relevanten finanziellen Beziehungen aus:

- Beratende Tätigkeit für: AbbVie, Inc.; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; BeiGene (Beijing) Co., Ltd.; Bristol Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Janssen; Merck Sharp & Dohme
- Sprecher oder Mitglied eines Sprecherbüros für: AbbVie, Inc.; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; BeiGene (Beijing) Co., Ltd.; Janssen; Merck Sharp & Dohme; Roche
- Forschungsfinanzierung von: AbbVie, Inc.; AstraZeneca Pharmaceuticals LP; BeiGene (Beijing) Co., Ltd.; Gilead Sciences, Inc.; Janssen; Roche

### **Nirav N. Shah, MD**

Professor

Medical College of Wisconsin

Brookfield, Wisconsin, Vereinigte Staaten von Amerika

Nirav N. Shah, MD, weist die folgenden relevanten finanziellen Beziehungen aus:

- Beratende Tätigkeit für: Bristol Myers Squibb Company; Epizyme; Incyte Corporation; Kite Pharma, Inc.; Lilly Oncology; Miltenyi Biotec; Novartis; TG Therapeutics, Inc.
- Forschungsfinanzierung von: Lilly Oncology; Miltenyi Biotec

### **Informationen über und Offenlegungserklärungen von MED/SCM/HerausgeberInnen/AutorInnen**

Sanneke Koekkoek

Medical Education Director, WebMD Global, LLC

Sanneke Koekkoek weist keine relevanten finanziellen Beziehungen aus.

Chii Shyang Fong, PhD

Scientific Content Manager, WebMD Global, LLC

Chii Shyang Fong, PhD, weist keine relevanten finanziellen Beziehungen aus.

### **Informationen über und Offenlegungserklärungen von weiteren Fortbildungsplanungsverantwortlichen/PrüferInnen Compliance-Prüfer**

Leigh Schmidt, MSN, RN, CNE, CHCP

Associate Director, Accreditation and Compliance, Medscape, LLC

Leigh Schmidt, MSN, RN, CNE, CHCP, unterhält keine relevanten finanziellen Beziehungen.

- **Fachgutachter:** Diese Schulung unterliegt einem Peer-Review und der Fachgutachter weist keine relevanten finanziellen Beziehungen aus.

## Haftungsausschluss

Dieses Dokument ist ausschließlich zu Schulungszwecken bestimmt. Für die reine Lektüre dieses Dokuments werden keine Continuing Medical Education (CME) Credits vergeben. Wenn Sie an dieser Schulung teilnehmen möchten, gehen Sie bitte zu [www.medscape.org/viewarticle/986100](http://www.medscape.org/viewarticle/986100).

Bei Fragen zum Inhalt dieses Schulungsangebots kontaktieren Sie bitte den Schulungsträger für diese CME-Schulung unter [CME@webmd.net](mailto:CME@webmd.net).

Wenn Sie technische Unterstützung benötigen, wenden Sie sich an [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

Die angebotene Schulung kann nachgestellte fallbasierte Szenarien beinhalten. Die in den Szenarien beschriebenen PatientInnen sind erfunden und Ähnlichkeiten mit lebenden Personen sind nicht beabsichtigt und sollten nicht abgeleitet werden.

Die hier angebotenen Inhalte reflektieren nicht zwangsläufig die Ansichten von Medscape, LLC, oder von Unternehmen, die Fortbildungsprogramme auf [medscape.org](http://medscape.org) fördern. Es werden möglicherweise therapeutische Produkte, die nicht von der US-amerikanischen Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (Food and Drug Administration, FDA) zugelassen sind, oder die Verwendung von Produkten außerhalb der zugelassenen Indikation besprochen. Vor der Verwendung der hier besprochenen therapeutischen Produkte sollte ein Arzt konsultiert werden. Vor der Behandlung von Patientinnen und Patienten oder der Anwendung einer der in diesem Fortbildungsangebot beschriebenen Therapien sollten die Leserinnen und Leser alle Informationen und Daten überprüfen.

Medscape Education © 2023 Medscape, LLC