

REZIDIVIERTE/REFRAKTÄRE CHRONISCHE LYMPHATISCHE LEUKÄMIE: EXPERTINNENMEINUNGEN ZU REVERSIBLEN BTK-INHIBITOREN

<http://medscape.org/interview/reversible-btk-inhibitors-german>

Dr. med. Barbara F. Eichhorst: Guten Tag, ich bin Dr. Barbara Eichhorst. Ich bin Professorin und beratende Hämatologin aus Köln in Deutschland. Willkommen bei diesem Programm mit dem Titel „Rezidivierte/Refraktäre chronische lymphatische Leukämie: Expertinnenmeinungen zu reversiblen BTK-Inhibitoren. Ich freue mich, Dr. Nicole Lamanna begrüßen zu dürfen, Professorin für Medizin an der Columbia University in New York, USA. Willkommen, Nicole.

Dies ist Quickfire, was bedeutet, dass wir nur 30, 60 und manchmal 90 Sekunden haben, um die Fragen der anderen zu beantworten. Nicole und ich werden die Begründung für reversible, nichtkovalente Bruton-Tyrosinkinase-(BTK-)Hemmer, die verfügbaren klinischen Daten und den sich entwickelnden Behandlungsalgorithmus für PatientInnen mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) durchgehen. Nicole, sind Sie bereit?

Nicole Lamanna, MD: Ja.

Dr. Eichhorst: Sehr gut. Beginnen wir mit der ersten Frage. Nicole, meine erste Frage an Sie: Was ist der aktuelle ungedeckte Bedarf für neue Therapien bei PatientInnen mit rezidivierender/refraktärer CLL? Sie haben 60 Sekunden Zeit, um zu antworten.

Dr. Lamanna: Naja, natürlich nie genug Zeit, aber wir können immer reden. Bei CLL besteht immer ein großer ungedeckter Bedarf. Zum einen geht es um die Frage der Therapieabfolge der BTK-Inhibitoren. Wie wechselt man von kovalenten zu nichtkovalenten Therapien und Therapien im Allgemeinen? Ich würde argumentieren, wo Sie die B-Zell-Lymphom-2-Hemmer (Bcl-2-Hemmer) ebenfalls einsetzen. Stets die Verträglichkeit und Sicherheit dieser Wirkstoffe, insbesondere bei PatientInnen, die eine chronische BTK-Inhibitoren-basierte Therapie erhalten, im Auge behalten und sich immer mit den Nebenwirkungen beschäftigen und lernen, wie man die PatientInnen am besten bei der Therapie hält. Und dann ist die Behandlungsresistenz immer ein großes Problem, da diese Therapien bei den PatientInnen nicht mehr anschlagen, und jetzt verlieren einige dieser PatientInnen nicht nur das Ansprechen auf die BTK-Inhibitoren, sondern auch auf die BTK- und Bcl-2-basierte Therapie. Daher ist doppelt refraktär sein immer ein ungedeckter Bedarf. Und dann kann man natürlich nie die PatientInnen vergessen, die eine Richter-Transformation entwickeln. Immer ein ungedeckter Bedarf bei unseren CLL-PatientInnen.

Dr. Eichhorst: Ich danke Ihnen vielmals. Große Menge an Informationen in 60 Sekunden. Jetzt sind drei kovalente BTK-Inhibitoren zugelassen, Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib, und zwei erwähnenswerte nichtkovalente BTK-Inhibitoren, die noch geprüft werden, Pirtobrutinib und Nemtabrutinib. Was genau ist der Unterschied zwischen kovalenten und nichtkovalenten BTK-Inhibitoren? Könnten Sie das jetzt in 30 Sekunden erklären?

Dr. Lamanna: Die kovalenten Inhibitoren binden sich irreversibel an ihr Ziel, während die nichtkovalenten BTK-Inhibitoren reversibel sind. Die nichtkovalenten Inhibitoren wirken also nicht, indem sie sich an die C481-Stelle auf dem BTK binden. Daher stellen diese eine potenzielle Alternative für PatientInnen dar, insbesondere für diejenigen, die eine erworbene Resistenz aufgrund von BTK-C481-Mutationen nach ihrer vorherigen kovalenten BTK-basierten Therapie entwickelt haben. Das ist der große Unterschied.

Dr. Eichhorst: Vielen Dank, Nicole. Lassen Sie uns nun einen Blick auf einige viel versprechende Daten des nichtkovalenten BTK-Inhibitors werfen, angefangen bei Pirtobrutinib mit den ausgereiftesten Daten zu nichtkovalenten BTK-Inhibitoren. Können Sie die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse mitteilen, die auf der American Society of Hematology (ASH) 2022 vorgestellt wurden? Dies ist ein umfassenderes Thema, daher haben Sie 120 Sekunden.

Dr. Lamanna: Pirtobrutinib ist offensichtlich das am weitesten entwickelte der nichtkovalenten BTK-Inhibitoren. Dies ist die BRUIN-Studie, an der ich beteiligt war. 247 CLL-PatientInnen nahmen an dieser Studie teil. Es gab auch eine Kohorte anderer PatientInnen mit anderen Lymphomen. Alle diese PatientInnen hatten zuvor eine kovalente BTK-Exposition. Das mediane Alter in der Studie betrug 69 Jahre beim CLL und die vorangegangene Anzahl der Therapien betrug 3, also eine stark vorbehandelte Gruppe.

Wieder einmal waren alle BTK exponiert gewesen. Die Mehrheit, etwa 77 %, kam aufgrund einer progressiven Erkrankung und ein Viertel hatte aufgrund einer Intoleranz die Therapie abgesetzt. Viele von ihnen hatten vorherige Therapien, darunter Anti-CD20-basierte Therapie, Chemotherapie, 40 % davon hatten bereits eine vorherige Bcl-2-basierte Therapie, ein guter Anteil davon hatte auch BTK-C481-Mutationen, rund 40 %. Ein kleinerer Prozentsatz wies Phospholipase-C-(PLC)-gamma-2-basierte Mutationen auf, etwa 8 % dieser PatientInnen, und sie gehörten zur Hochrisikogruppe. Ein Drittel hatte eine 17p-Deletion, 40 % bei TP53, die Mehrheit, 85 %, wies keine Mutationen auf, und rund 40 % hatten einen komplexen Karyotyp.

Hinsichtlich des Gesamtansprechens war es eine sehr wirksame Studie. Das Gesamtansprechen, unabhängig davon, ob die PatientInnen gerade eine vorherige BTK-, Venetoclax-(VEN)-basierte Therapie oder Bcl-2-basierte Therapie hatten, betrug 80 %, also ein gutes Ansprechen auf diese Therapie. In Bezug auf das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS) betrugen die medianen vorherigen Therapielinien bei allen PatientInnen erneut 3 und das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug etwa 20 Monate. Bei denjenigen 40 %, die zuvor eine BTK und eine vorherige Bcl-2-basierte Therapie hatten, betrug die mittlere Anzahl der Therapielinien natürlich 5, also eine stark vorbehandelte Gruppe. Das mediane progressionsfreie Überleben war natürlich mit etwa 16,8 Monaten in dieser Gruppe kürzer.

Hier noch ein Hinweis: Wenn man sich auf der Grundlage von Subtypen das Ganze betrachtete, konnte man beobachten, dass diejenigen, die eine frühere SPS-Gamma-2-Mutation hatten, eine niedrigere Ansprechrate aufwiesen, wobei es sich um einen kleineren Anteil handelte. Auch hier gilt: Angesichts der positiven Wirksamkeit bei allen PatientInnen wurde die 80-prozentige Ansprechrate unabhängig davon erzielt, ob eine BTK-C481-Mutation vorlag, unabhängig vom Alter oder TP53 oder dem 17p-Deletion-Status. Wenn die PatientInnen mehrere vorherige Therapielinien aufwiesen, gab es selbst in dieser stark vorbehandelten Gruppe ein Ansprechen. Allerdings war das PF offensichtlich bei den mehrfach rezidierten Patienten etwas kürzer. Ich weiß, dass ich über die Zeit gegangen bin, es tut mir leid.

Dr. Eichhorst: Nein, aber das sind absolut komplexe Ergebnisse, die berichtet werden müssen, insbesondere in Bezug auf die verschiedenen Subgruppen. Gut, sehr gut gemacht. Wie sieht es mit der Toxizität von Pirtobrutinib aus? Vielleicht können Sie das in 30 Sekunden zusammenfassen.

Dr. Lamanna: Dies ist ein sehr guter BTK-Inhibitor, und daher war das Sicherheitsprofil sehr günstig. Jetzt gibt es nicht nur CLL-PatientInnen, sondern mehr als 700 PatientInnen mit anderen Malignomen, selbst anderen B-Zell-Malignomen. Es gab bei den BTK-Inhibitoren sehr wenige unerwünschten Ereignisse vom Grad 3/4. Daher wird dies allgemein sehr gut vertragen, während man mehr Erfahrungen mit diesen nichtkovalenten BTK-Inhibitoren sammelt.

Dr. Eichhorst: In der Tat. Jetzt ändern wir die Reihenfolge.

Dr. Lamanna: Jetzt bin ich an der Reihe. Es gibt also andere offensichtlich nichtkovalente BTK-Inhibitoren in der Entwicklung. Nemtabrutinib ist der andere, bei dem die Entwicklung schon weit fortgeschritten ist. Jennifer Woyach hatte die neuesten Ergebnisse auf der ASH vorgestellt. Vielleicht können Sie uns in vielleicht 60 bis 90 Sekunden ein kleines Update zur Wirksamkeit und Sicherheit geben.

Dr. Eichhorst: Ja, 90 Sekunden wären großartig. Die BELLWAVE-001-Studie, die auf der ASH-Tagung vorgestellt wurde, umfasste insgesamt 112 PatientInnen mit verschiedenen Arten von B-Zell-Malignomen. Nemtabrutinib, 65 mg, wurde einmal täglich verabreicht. 57 Patienten hatten CLL oder ein kleines lymphatisches Lymphom (SLL) mit einem mittleren Alter von 66 Jahren. Diese PatientInnen waren mit einer mittleren Anzahl von 4 vorangegangenen Therapien außerdem stark vorbehandelt. Fast alle von ihnen hatten früher BTK-Inhibitoren und 42 % hatten BTK- und Bcl-2-Hemmer.

In Bezug auf die Gesamtansprechrate sprachen 56 % aller CLL-PatientInnen an, zudem 58 % der PatientInnen mit früheren BTK- und Bcl-2-Hemmern, einschließlich PatientInnen mit der BTK-Mutation C481S. Bei diesen extrem stark vorbehandelten PatientInnen betrug das mittlere progressionsfreie Überleben bei allen PatientInnen mit CLL oder SLL 26,3 Monate. Und selbst die 25 PatientInnen mit C481S-Mutation wiesen ein mittleres progressionsfreies Überleben von 15,7 Monaten auf. So ähnlich wie bei Pirtobrutinib, obwohl die Patientenpopulation hier kleiner war. In Bezug auf die Nebenwirkungen hier ist auch das Nebenwirkungsprofil, war schwere Neutropenie die häufigste Nebenwirkung im Grad 3 und trat bei 17 % der Patienten auf.

Dr. Lamanna: Ja, also sehr interessante Daten, und wir werden natürlich der Entwicklung dieser beiden nichtkovalenten BTK-Inhibitoren folgen. Gibt es weitere klinische Studien in einem späten Stadium mit nichtkovalenten BTK-Inhibitoren, die derzeit bei CLL durchgeführt werden? Wie wär's mit etwa 30 Sekunden dafür?

Dr. Eichhorst: Ja, absolut. Es gibt jetzt randomisierte Studien. Pirtobrutinib wird mit Idelalisib plus Rituximab oder Bendamustin-Rituximab in einer Studie mit stark vorbehandelten PatientInnen verglichen. Eine Studie, in der die Kombination von Pirtobrutinib plus Venetoclax-Rituximab geprüft wird, beginnt gerade, in der MURANO-Studie wird Venetoclax-Rituximab geprüft. Und es gibt auch eine Erstlinien-Studie mit einem direkten Vergleich von Pirtobrutinib mit Ibrutinib. Bei Nemtabrutinib ist dies auch in Kombination mit Zilovertamab, einem Antikörper, der geprüft wird, sowie in einem direkten Vergleich als Erstlinie.

Obwohl ich jetzt meine zugewiesene Zeit überschreite, möchte ich noch eine andere Art der neuen Behandlung erwähnen, die zu CLL kommen wird, und dies sind die BTK-Degraders, zu denen auf der ASH-Tagung interessante Daten veröffentlicht wurden. Anhand einiger Gruppen wurde in Erfahrung gebracht, dass es selbst bezüglich der BTK eine Kinase-Off-Funktionsmutation geben könnte. BTK dient trotz der enzymatischen Funktion auch als Gerüst für die gesamte B-Zell-Rezeptor-Signalweg. Und deshalb ist der B-Zell-Rezeptor-Signalweg trotz diesen Kinase-Off-Mutationen immer noch aktiv. Die Degrader, die wirklich dazu beitragen, das Protein selbst abzubauen, könnten daher selbst für PatientInnen mit Resistenzmutationen eine Option sein, die in Zukunft nicht mehr auf Pirtobrutinib oder Nemtabrutinib ansprechen. Nicole, darf ich Sie fragen, wo könnten Ihrer Meinung nach nichtkovalente BTK-Inhibitoren in

den Algorithmus der sich entwickelnden Behandlungen für CLL, SLL passen und für welche PatientInnen?

Dr. Lamanna: Ich glaube, derzeit wird es nach den kovalenten BTK-Inhibitoren noch verwendet. Derzeit. Es wird interessant sein, aufgrund einiger dieser laufenden klinischen Studien herauszufinden, wie soll man die Therapieabfolge planen? Geht man von kovalent zu nichtkovalent zu Bcl-2? Oder wird man von kovalent zu Bcl-2 zu nichtkovalent wechseln? Ich glaube, dass die Therapieabfolge immer noch ausgearbeitet werden muss, aber im Augenblick sehe ich diese in diesem Setting nach einer kovalenten BTK-Inhibitoren-basierten Therapie.

Diese Frage besteht offensichtlich für diejenigen PatientInnen, die unter einem kovalenten BTK-Inhibitor eine C481-Mutation entwickeln. Natürlich lernt man die Mechanismen kennen, wie Sie bereits früher angesprochen haben. Man lernt offensichtlich selbst die Mechanismen der nichtkovalenten BTK-Inhibitoren kennen, und einige davon sind Gatekeeper-Mutationen. Daher glaube ich, dass es wichtig sein wird, herauszufinden, was bei einem Absetzen der nichtkovalenten BTK-Inhibitoren das Potenzial ist, diese Personen zu retten, und dann weiter zu den kovalenten BTK-Inhibitoren gehen. Ich glaube, Kombinationen können dabei helfen, einige der resistenten Mutationen zu umgehen, aber ich glaube, dass noch eine Menge Arbeit auf uns zukommt. Aber im Augenblick glaube ich, dass man nach den kovalenten BTK-Inhibitoren eine Strategie entwickeln wird. Was geht Ihnen dabei durch den Kopf?

Dr. Eichhorst: Ja, ich stimme Ihnen da zu. Den anderen Einsatz, den ich vielleicht für diese nichtkovalenten BTK-Inhibitoren aufgrund des, zumindest mit der begrenzten Beobachtungszeit, wirklich ausgezeichneten Sicherheitsprofils sehen könnte, ist, dass dies der bessere BTK-Inhibitor für Kombinationstherapien ist. Zum Beispiel hat die Kombination mit Venetoclax plus Obinituzumab, die Triplet-Kombination mit Ibrutinib, wirklich einige Toxizitäten gezeigt. Daher ist sie als zeitlich begrenzte Behandlung mit hohen Raten von nicht nachweisbarer minimaler Resterkrankung (MRD) vielversprechend. Und in Bezug auf ein besseres Sicherheitsprofil ist dies möglicherweise die idealere Form von BTK-Inhibitoren, um sie mit Bcl-2-Hemmern und möglicherweise zusätzlich mit einigen anderen Antikörpern zu kombinieren.

Dr. Lamanna: Ja, sehr interessant. Das stimmt. Ich glaube, es wäre schön, diese laufenden Studien im Voraus zu sehen und wie die Sicherheit bei den Kombinationen aussieht. Da stimme ich zu.

Dr. Eichhorst: Gibt es zum Schluss praktische Überlegungen, die ÄrztInnen bezüglich der Behandlung ihrer Patienten mit nichtkovalenten BTK-Inhibitoren berücksichtigen sollten? Noch einmal eine Zeitbeschränkung, Nicole, 60 Sekunden für diese.

Dr. Lamanna: Obwohl man Daten zeigt, wie verträglich und wie gut das Sicherheitsprofil bei den nichtkovalenten BTK-Inhibitoren scheinbar ist, werde ich die PatientInnen trotzdem über dieselben unerwünschten Ereignisse aufklären, die im Allgemeinen über die Klasse bekannt sind. Daher betrachte ich es nicht anders, obwohl ich ihnen sage, dass die Wahrscheinlichkeit, dass die Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse unter den nichtkovalenten BTK-Inhibitoren verringert sein könnte. Aber ich unterrichte sie immer noch über alle Nebenwirkungen, die man von den BTK-Inhibitoren im Allgemeinen kennt. In der Praxis tue ich das.

Dr. Eichhorst: Fantastisch. Fast 30 Sekunden am Ende, Nicole. Unsere Zeit ist offiziell zu Ende. Dies war eine großartige Diskussion und hat viel Spaß gemacht. Danke vielmals, und dem Publikum danke für Ihre Teilnahme an dieser Fortbildung.

Dr. Lamanna: Es macht immer Spaß, mit Ihnen zu sprechen, Barbara. Immer.

Dr Eichhorst: Vielen Dank.

Die Übersetzung der nicht redigierten Mitschrift wurde leicht redigiert.

Besondere Hinweise zu Geltungsbereich und Verwendung

Dieses Dokument ist nur für Schulungszwecke bestimmt. Für die Lektüre dieses Dokuments werden keine CME-Credits (Continuing Medical Education bzw. ärztliche Fortbildung) vergeben. Wenn Sie an diesem Fortbildungsangebot teilnehmen möchten, besuchen Sie bitte www.medscape.org/viewarticle/990418

Bei Fragen zum Inhalt dieser Fortbildungsmaßnahme wenden Sie sich bitte an deren Anbieter unter CME@medscape.net.

Für technische Unterstützung kontaktieren Sie bitte CME@medscape.net

Die oben vorgestellte Fortbildungsmaßnahme kann simulierte, fallbasierte Szenarien beinhalten. Die in diesen Szenarien dargestellten PatientInnen sind fiktiv, und ein Zusammenhang mit einem tatsächlichen PatientInnen ist nicht beabsichtigt und sollte auch nicht hergestellt werden.

Das hier präsentierte Material spiegelt nicht notwendigerweise die Ansichten von Medscape, LLC, oder von Unternehmen wider, die Bildungsprogramme auf medscape.org unterstützen. In diesen Materialien werden möglicherweise therapeutische Produkte besprochen, die nicht von der US-amerikanischen Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde (US Food and Drug Administration, FDA) zugelassen sind, sowie Off-Label-Anwendungen von zugelassenen Produkten. Vor der Anwendung der besprochenen therapeutischen Produkte sollte eine qualifizierte medizinische Fachkraft konsultiert werden. Die Leser sollten alle Informationen und Daten überprüfen, bevor sie Patienten behandeln oder die in dieser Fortbildung beschriebenen Therapien anwenden.

Medscape Education © 2023 Medscape LLC