



Chronische lymphatische Leukämie

Brukina[®] – hochwirksam und kardial gut verträglich

Zanubrutinib (Brukina[®]) von BeiGene ist ein selektiver BTK („Bruton's tyrosine kinase“)-Inhibitor, der bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) hohe Wirkpotenz mit guter (kardialer) Verträglichkeit verbindet.

Die CLL ist eine der häufigsten Leukämien in Europa, die sich überwiegend im fortgeschrittenen Alter manifestiert. Je nach Stadium liegt die mediane Überlebensdauer zwischen mehr als zehn (Binet A) und zwei bis drei Jahren (Binet C). Die Einführung der BTK-Inhibitoren revolutionierte die Behandlung. Unter dem ersten BTK-Inhibitor, Ibrutinib, kommt es jedoch – wahrscheinlich aufgrund einer Off-Target-Kinaseinhibition – zu teils erheblichen Nebenwirkungen, wie z. B. Blutungen, Vorhofflimmern, ventrikulären Arrhythmien oder Hypertonie. Zanubrutinib zeichnet sich dagegen durch eine höhere Selektivität und eine daher geringere Off-Target-Kinaseaktivität aus. Zudem be-

wirkt Zanubrutinib eine nahezu vollständige Besetzung der BTK-Rezeptoren.

Zanubrutinib (Brukina[®]) wurde im November 2022 auf Basis der Phase-III-Studien ALPINE und SEQUOIA im Rahmen einer Zulassungserweiterung zur CLL-Monotherapie zugelassen. Zuvor war der Wirkstoff bereits zur Therapie des Morbus Waldenström bzw. des Marginalzonenlymphoms verfügbar.

In der ALPINE-Studie wurde Zanubrutinib bei rezidivierender/refraktärer [r/r] CLL mit Ibrutinib verglichen [Hillmen P et al. J Clin Oncol. 2023;41(5):1035-45; Brown JR et al. N Engl J Med. 2023;388(4):319-32]. Gemäß prädefinierter Interimsanalyse lag nach einem medianen Follow-up von 15,3

Monaten die Gesamtansprechrate (ORR) im Zanubrutinib-Arm signifikant höher als unter Ibrutinib (78,3 vs. 62,5%; $p < 0,001$) – und dies in allen prädefinierten Subgruppen, so auch bei del(17p)/TP53-Mutation (80,5 vs. 50,0%) oder del(11q) (83,6 vs. 69,1%). Nach median 29,6 Monaten war zudem das progressionsfreie Überleben (PFS) unter Zanubrutinib signifikant höher (78,4 vs. 65,9%; $p = 0,002$). Bezüglich der kardialen Sicherheit zeigten sich in der Zanubrutinib-Gruppe Vorteile, wie z. B. eine niedrigere Rate von Vorhofflimmern/-flattern (5,2 vs. 13,3%) oder weniger Todesfälle infolge kardialer Ereignisse (0 vs. 6). In der Studie SEQUOIA wurde Zanubrutinib bei Älteren (≥ 65 Jahre) oder Erwachsenen mit Komorbiditäten bei bislang unbehandelter CLL mit einer Chemoimmuntherapie (Bendamustin plus Rituximab) verglichen [Tam CS et al. Lancet Oncol. 2022;23(8):1031-43]. Nach 26,2 Monaten Follow-up war das mediane PFS in keinem Arm erreicht. Die 24-Monats-PFS-Rate war im Zanubrutinib-Arm jedoch deutlich höher (85,5 vs. 69,5%). Auch die ORR war besser (94,6 vs. 85,3%).

Günter Springer/red.

Folikuläres Lymphom

Lunsumio[®] – erster bispezifischer Antikörper bei FL verfügbar

Mosunetuzumab (Lunsumio[®]) von Roche ist ein humanisierter, bispezifischer Antikörper, der T-Zellen gezielt an B-Zellen bindet und so deren Abtötung bewirkt. Bei der Behandlung des refraktären oder rezidivierten (r/r) follikulären Lymphoms (FL) wird mit dem Anti-CD20/CD3-Antikörper ein neues Wirkprinzip realisiert.

Das FL ist das häufigste indolente Non-Hodgkin-Lymphom in westlichen Ländern und wird mehrheitlich in den fortgeschrittenen Krankheitsstadien diagnostiziert. Meist ist dann eine medikamentöse Therapie indiziert. Bei Betroffenen in gutem Allgemeinzustand können mit Standardkombinationsbehandlungen aus Chemotherapie plus einem Anti-CD20-Antikörper Remissionsraten von $\geq 80\%$ erreicht werden. Beim r/r FL bleibt die Therapie jedoch herausfordernd.

Mit Mosunetuzumab wurde im Juni 2022 der erste monoklonale bispezifische Antikörper zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit r/r FL und mindestens zwei Vortherapien zugelassen und ist seitdem in Deutschland

verfügbar. Zulassungsrelevant war die Studie GO29781, in der Mosunetuzumab als intravenöse Monotherapie bei stark vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit ungünstiger Prognose anhaltende Remissionen von hoher Qualität vermittelte [Budde LE et al. Lancet Oncol. 2022;23(8):1055-65]. Das erste Ansprechen auf die Therapie wurde rasch – nach median 1,4 Monaten – verzeichnet. Ein komplettes Ansprechen (CR) wurde nach median drei Monaten erreicht. Nach median 27 Monaten Follow-up hatten 80% der Behandelten objektiv und 60% komplett angesprochen [Bartlett NL et al. Blood. 2022; <https://doi.org/jz65>]. 79,5% derjenigen mit CR blieben mindestens 24 Monate in Remission. Das mediane pro-

gressionsfreie Überleben (PFS) wurde noch nicht erreicht; die 24-Monats-PFS-Rate betrug 51,4%. Im Vergleich zu den Vortherapien der Behandelten waren die Raten für das objektive Ansprechen und für das CR höher und die mediane Zeit bis zum Ansprechen bzw. bis zur nächsten Therapie sowie die Dauer des CR und des PFS waren länger.

Mosunetuzumab zeigte ein handhabbares und konsistentes Sicherheitsprofil ohne unerwartete Sicherheitssignale. Zytokin-freisetzungssyndrome (CRS), die als Klasseffekt T-Zell-aktivierender Therapien bekannt sind, waren meist mild oder moderat ausgeprägt und auf den ersten Zyklus beschränkt. Es gab keine Hinweise auf chronische Toxizität. Die Rate der Nebenwirkungen, die zu einem Mosunetuzumab-bezogenen Abbruch der Therapie führten, war mit 2,2% gering.

Die Monotherapie mit Mosunetuzumab erfolgt zeitlich befristet und ist ambulant möglich.

Daniel Neubacher/red.