

## Leukämie: Personalisierte Kurztherapie

**Datum:** 24.04.2024

**Original Titel:**

Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease

### Kurz & fundiert

- Chronisch-lymphatische Leukämie: Therapieende je nach minimaler Resterkrankung?
- Ibrutinib-Venetoclax mit personalisierter Behandlungsdauer versus Fludarabin plus Cyclophosphamid und Rituximab (FCR)
- Phase-III-Studie mit 523 Patienten
- Ibrutinib-Venetoclax-Behandlung: Doppelte Zeit bis kein Nachweis minimaler Resterkrankung (MRD) in Blut oder Knochenmark
- Therapiedauer nach MRD 3 Jahre bei 58 % der Patienten mit Ibrutinib-Venetoclax
- Höhere progressionsfreie Überlebensrate und Gesamtüberlebensrate mit Ibrutinib-Venetoclax

**MedWiss - Eine Phase-II-Studie mit 523 Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie zeigte, dass die Behandlungsdauer mit Ibrutinib-Venetoclax personalisiert verkürzt erfolgen kann. Die Therapie endete zur doppelten Dauer, bis keine minimale Resterkrankung in Blut und Knochenmark nachweisbar war. Dies wurde mit Ibrutinib-Venetoclax bei 58 % der Patienten bereits nach drei Jahren erreicht.**

---

Die Kombination der Medikamente Ibrutinib und Venetoclax hat sich bei der Behandlung von chronisch-lymphatischer Leukämie (CLL) als sehr wirksam erwiesen. Während Ibrutinib die Ausbreitung und Vermehrung der Leukämiezellen hemmt, führt Venetoclax zum Absterben der Zellen. Studien suggerieren, dass die hohe Wirksamkeit der Kombination daher rührt, dass die durch Ibrutinib immobilisierten Zellen anfälliger für Venetoclax sind.

Grundsätzlich wird die Behandlung von CLL mit der Medikamentenkombination so lange fortgesetzt, bis die Krankheit fortschreitet oder der Patient diese nicht mehr verträgt. Neue Studien zeigen aber, dass auch mit einer festgelegten Behandlungsdauer eine hohe Wirksamkeit erzielt werden kann. In einer Phase-III-Studie wurde nun eine zeitliche Begrenzung der CLL-Behandlung anhand der minimalen Resterkrankung untersucht.

### **Chronisch-lymphatische Leukämie: Therapieende je nach minimaler Resterkrankung?**

Für die Studie wurden Patienten randomisiert 1:1:1 aufgeteilt und erhielten entweder Ibrutinib-Venetoclax (Ibrutinib-Venetoclax-Gruppe), Ibrutinib allein (Ibrutinib-Gruppe, in dieser Analyse nicht berücksichtigt) oder die Kombination aus Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR-Gruppe), die ebenfalls zu den Standardtherapien bei CLL gehört. Als personalisierte Dauer der

Ibrutinib-Venetoclax-Behandlung wurde die doppelte Dauer bis zum Erreichen des Zeitpunkts genutzt, an dem keine minimale Resterkrankung (minimal residual disease, MRD) in Blut oder Knochenmark nachweisbar war.

### **Phase-III-Studie: Personalisierte Behandlungsdauer mit Ibrutinib-Venetoclax**

Insgesamt 523 Patienten an der Studie teil. Nach drei Jahren konnte in der Ibrutinib-Venetoclax-Gruppe die Therapie bei 58 % der Patienten eingestellt werden. Nach fünf Jahren war bei 65,9 % der Patienten keine minimale Resterkrankung im Knochenmark, bei 92,7 % der Patienten keine minimale Resterkrankung im Blut nachweisbar.

Die Studie zeigte, dass nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 43,7 Monaten ein längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben in der Ibrutinib-Venetoclax-Gruppe als in der FCR-Gruppe erreicht wurde. Neun Patienten verstarben in der Ibrutinib-Venetoclax-Gruppe und 25 in der FCR-Gruppe.

3-Jahres-progressionsfreies Überleben:

- Ibrutinib-Venetoclax: 97,2 %; 95 % Konfidenzintervall, KI: 94,1 – 98,6
- FCR: 76,8 %; 95 % KI: 70,8 – 81,7
- Hazard Ratio (HR): 0,13; 95 % KI: 0,07 – 0,24;  $p < 0,001$

3-Jahres-Gesamtüberleben:

- Ibrutinib-Venetoclax: 8,0 %; 95 % KI: 95,2 – 99,2
- FCR: 93,0 %; 95 % KI: 88,9 – 95,6
- HR: 0,31; 95 % KI: 0,15 – 0,67

Das Risiko für Infektionen war in beiden Gruppen ähnlich hoch. Schwere kardiale unerwünschte Ereignisse traten in der Ibrutinib-Venetoclax-Gruppe (10,7%) signifikant häufiger auf als in der FCR-Gruppe (0,4%).

### **Nur drei Jahre Behandlungsdauer bei 58 % der Patienten mit Ibrutinib-Venetoclax**

Die Autoren schlussfolgerten, dass mit der personalisierten, MRD-gerichteten Behandlungsdauer mit Ibrutinib-Venetoclax ein längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben erreicht worden sei als mit FCR. Mehr als die Hälfte der Patienten konnten die Behandlung nach drei Jahren beenden.

#### **Referenzen:**

Munir T, Cairns DA, Bloor A, Allsup D, Cwynarski K, Pettitt A, Paneesha S, Fox CP, Eyre TA, Forconi F, Elmusharaf N, Kennedy B, Gribben J, Pemberton N, Sheehy O, Preston G, Schuh A, Walewska R, Duley L, Howard D, Hockaday A, Jackson S, Grotorex N, Girvan S, Bell S, Brown JM, Webster N, Dalal S, de Tute R, Rawstron A, Patten PEM, Hillmen P; National Cancer Research Institute Chronic Lymphocytic Leukemia Subgroup. Chronic Lymphocytic Leukemia Therapy Guided by Measurable Residual Disease. *N Engl J Med.* 2024 Jan 25;390(4):326-337. doi: 10.1056/NEJMoa2310063 . Epub 2023 Dec 10. PMID: 38078508