

Pirtobrutinib zeigt Wirksamkeit bei stark vorbehandelten CLL-Patienten

Datum: 27.11.2023

Original Titel:

Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia

Kurz & fundiert

- Phase-I/II-Studie: Pirtobrutinib als Folgetherapie bei rezidivierter oder refraktärer CLL
- Hohe vollständige Ansprechrate von 73,3 %, obwohl rund 78 % der Teilnehmer bereits mit BTK-Hemmern behandelt wurden
- Progressionsfreies Überleben: 19,6 Monate
- Nur 9 Patienten mussten Pirtobrutinib-Therapie behandlungsbedingt abbrechen

MedWiss - In einer Phase -I/II-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Pirtobrutinib bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärerer CLL untersucht. Obwohl rund 78 % der Teilnehmer bereits mit BTK-Hemmern behandelt wurden, wurde eine hohe vollständige Ansprechrate von 73,3 % erreicht. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 19,6 Monaten. Einige BTK-typische unerwünschte Ereignisse traten etwas seltener auf. Nur etwa 3 % der Teilnehmer mussten die Pirtobrutinib-Therapie aufgrund behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse abbrechen.

Der Einsatz von BTK-Hemmern hat die Behandlungsmöglichkeiten bei chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) deutlich verbessert. Diese Medikamente hemmen das Enzym Bruton-Tyrosinkinase (BTK), welches eine wichtige Rolle bei der Reifung von B-Zellen spielt. Durch die Hemmung des Enzyms wird der Ausbreitung kanzeröser B-Zellen entgegengewirkt. Problematisch ist jedoch, dass die aktuell hauptsächlich eingesetzten BTK-Hemmer alle den gleichen Resistenzmechanismus teilen. Schreitet die Krankheit also während der Behandlung fort, kann stattdessen keiner der anderen üblichen BTK-Hemmer wirksam eingesetzt werden. Somit stehen dem Patienten bei einer Progression nur begrenzte Therapieoptionen zur Verfügung.

Stark vorbehandelte Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL

Der neue BTK-Hemmer Pirtobrutinib könnte eine neue Folgetherapieoption nach der Behandlung mit den üblichen BTK-Hemmern darstellen. Dieser neue Wirkstoff hat den Vorteil, dass er nicht nur selektiver wirkt als andere BTK-Hemmer, sondern auch nicht-kovalent, also umkehrbar, am Zielenzym bindet. Da bei dieser Bindungsart keine Veränderung am Enzym erfolgt, bleibt die Wirksamkeit auch bei normalerweise Resistenz hervorrufenden Mutationen des Enzyms erhalten (insbesondere BTK C481 Mutationen). In einer Phase-I/II-Studie wurde daher die Wirksamkeit des neuen BTK-Hemmers Pirtobrutinib als Folgetherapie bei stark vorbehandelten Patienten mit rezidivierter oder refraktärer CLL untersucht. 317 Patienten, von denen 247 bereits zuvor mit BTK-

Hemmern behandelt wurden, nahmen an der Studie teil.

Phase-I/II-Studie: Wirksamkeit des neuen BTK-Hemmers Pirtobrutinib als Folgetherapie

Obwohl viele der Patienten bereits zuvor mehrere Therapien erhalten hatten, zeigte die Studie eine hohe Wirksamkeit von Pirtobrutinib.

- Vollständige Ansprechrate: 73,3 %; 95 % Konfidenzintervall, KI: 67,3 - 78,7
- Partielle Ansprechrate: 82,2 %; 95 % KI: 76,8 - 86,7
- Progressionsfreies Überleben: 19,6 Monate; 95 % KI: 16,9 - 22,1

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Infektionen (71,0 %), Blutungen (42,6 %) und Neutropenie (32,5 %). Die Studie zeigte zudem, dass einige BTK-typische unerwünschte Ereignisse etwas seltener auftraten als dies normalerweise der Fall ist. Darunter Bluthochdruck (14,2 %), Vorhofflimmern oder -flattern (3,8 %) und schwere Blutungen (2,2 %). Nur 9 von 317 Patienten (2,8 %) mussten die Pirtobrutinib-Therapie aufgrund von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen abbrechen.

Pirtobrutinib trotz starker Vorbehandlung mit hoher Wirksamkeit assoziiert

Die Autoren schlussfolgerten, dass Pirtobrutinib bei stark vorbehandelten Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CLL auch bei der vorherigen Behandlung mit BTK-Hemmern mit einer hohen Wirksamkeit assoziiert sei.

Referenzen:

Mato AR, Woyach JA, Brown JR, Ghia P, Patel K, Eyre TA, Munir T, Lech-Maranda E, Lamanna N, Tam CS, Shah NN, Coombs CC, Ujjani CS, Fakhri B, Cheah CY, Patel MR, Alencar AJ, Cohen JB, Gerson JN, Flinn IW, Ma S, Jagadeesh D, Rhodes JM, Hernandez-Ilizaliturri F, Zinzani PL, Seymour JF, Balbas M, Nair B, Abada P, Wang C, Ruppert AS, Wang D, Tsai DE, Wierda WG, Jurczak W. Pirtobrutinib after a Covalent BTK Inhibitor in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med.* 2023 Jul 6;389(1):33-44. doi: 10.1056/NEJMoa2300696 . PMID: 37407001 .