

# ZEITLICH BEGRENZTE THERAPIE DER CHRONISCHEN LYMPHATISCHEN LEUKÄMIE

**PD Dr. Paula Cramer**

Deutsche CLL-Studiengruppe, Klinik I für Innere Medizin, Uniklinik Köln

**VNR: 2760909012250480013 | Gültigkeit: 17.11.2022 – 17.11.2023**

## 1 EINLEITUNG

Die Behandlungsoptionen für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) haben sich in den letzten zwei Jahrzehnten durch die Einführung zielgerichteter Therapien dramatisch verbessert. Neben einer deutlich höheren Wirksamkeit und einer insgesamt besseren Verträglichkeit sind die Optionen auch vielfältiger geworden. So haben sich zusätzlich zu kontinuierlichen Monotherapien auch zeitlich limitierte Kombinationstherapien

etabliert, die Patienten therapiefreie Zeit ermöglichen. Aktuell laufende Studien zielen auf eine weitere Verbesserung der Wirksamkeit und Verträglichkeit ab, zudem wird eine Individualisierung der Therapiedauer angestrebt.

Diese Fortbildung stellt die aktuell zugelassenen Therapieoptionen bei der CLL dar, mit einem besonderen Fokus auf die zeitlich begrenzten Therapien.

## 2 CLL – HINTERGRUND

### 2.1 DEFINITION UND EPIDEMIOLOGIE

Bei der CLL handelt es sich um ein indolentes B-Zell-Lymphom mit einem leukämischen Verlauf. Die Krankheit äußert sich in einer Lymphadenopathie, einer Spleno- und/oder Hepatomegalie sowie einer teils sehr ausgeprägten Lymphozytose. Im fortgeschrittenen Stadium können auch Zytopenien durch eine

Knochenmarksinfiltration mit Verdrängung der Hämatopoese auftreten [Wendtner et al. 2020]. Das kleinzellige lymphozytische Lymphom (*Small Lymphocytic Lymphoma*, SLL) ist eng verwandt mit der CLL, weist allerdings keine oder nur eine geringe Ausschwemmung der malignen B-Zellen ins Blut auf (definitionsgemäß  $< 5.000/\mu\text{l}$ ) und manifestiert sich daher hauptsächlich mit einer Lymphadenopathie [Swerdlow et al. 2017].

Im Jahr 2014 betrug die altersstandardisierte Inzidenz der CLL in Deutschland 5,5/100.000 Männern und 2,9/100.000 Frauen. Damit ist die CLL die häufigste Leukämie-Form der westlichen Länder. Das mediane Alter bei Diagnosestellung wird für Deutschland mit 72 bzw. 75 Jahren bei Männern bzw. Frauen angegeben. Für Deutschland wird allein aufgrund der zunehmenden Alterung der Bevölkerung mit einem Anwachsen der Fallzahlen um knapp 30 % gerechnet, von rund 5.600 Fällen in 2014 auf etwa 7.300 Neuerkrankungen in 2040 [Wendtner et al. 2020].

## 2.2 DIAGNOSE

Die Diagnosestellung der CLL ist in der Regel anhand der Analyse des peripheren Bluts möglich. Dabei müssen gemäß des *International Workshop on CLL* (iwCLL) die folgenden drei Kriterien erfüllt sein:

- > 5.000/µl klonale B-Lymphozyten im peripheren Blut,
- Vorherrschen kleiner, morphologisch reifer Lymphozyten mit schmalen Zytoplasmasaum im Blutaussstrich sowie
- Nachweis des Oberflächenantigens CD5 und der B-Zell-Antigene CD19, CD20 und CD23 in der Immunphänotypisierung [Hallek et al. 2018].

Die Stadieneinteilung der CLL erfolgt in Europa nach Binet und in Nordamerika nach Rai [Binet et al. 1981, Rai et al. 1975]. Beide Systeme sind einfach und günstig anzuwenden, da sie lediglich die Anzahl und Lokalisation tastbar vergrößerter Lymphknoten, eine Hepato- und/oder Splenomegalie sowie den Hämoglobin- und Thrombozytenwert als Indikator für eine Beeinträchtigung des Knochenmarks berücksichtigen.

Die klinischen *Staging*-Systeme nach Binet und Rai erlauben keine auf den individuellen Patienten bezogene Prognoseabschätzung. Daher wurden zahlreiche Prognosefaktoren vorgeschlagen, einerseits patientenindividuelle Faktoren, wie Geschlecht, Alter und Begleiterkrankungen, und andererseits CLL-assoziierte biologische und genetische Faktoren [Cramer und Hallek 2011].

Der wichtigste und ungünstige Prognosefaktor bei der CLL ist das Vorliegen einer Deletion des kurzen Arms des Chromosoms 17 (del(17p)) bzw. die Mutation des auf diesem Arm liegenden Tumorsuppressorgens *TP53*. Beide gehen einerseits mit einer sehr ungünstigen Prognose und andererseits mit einem schlechteren oder sogar fehlenden Ansprechen auf Chemotherapien einher [Stilgenbauer et al. 2014]. Die Deletion del(17p) bzw. eine *TP53*-Mutation haben also nicht nur einen prognostischen, sondern auch einen prädiktiven Wert, weshalb die Analyse dieser beiden Prognosefaktoren vor Einleitung einer Behandlung gefordert wird.

Zudem haben Untersuchungen gezeigt, dass ein komplexer Karyotyp mit  $\geq 5$  Aberrationen ein unabhängiger ungünstiger Faktor ist. Ein komplex aberranter Karyotyp mit drei oder vier Aberrationen ist dagegen nur mit einer ungünstigen Prognose assoziiert, wenn zusätzlich eine del(17p) und/oder eine *TP53*-Mutation vorliegt [Baliakas et al. 2019]. Die Bestimmung des Karyotyps der CLL-Zellen spielt daher inzwischen auch eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung [Rigolin et al. 2017, Wendtner et al. 2020].

Der dritte bei der CLL bedeutende Prognosefaktor ist der Mutationsstatus des Gens der schweren Kette des Immunglobulins (*IGHV*) [Damle et al. 1999, Hamblin et al. 2002]. CLL-Zellen mit unmutiertem *IGHV*-Status sind unreiferen Ursprungs und weisen eine schnellere Proliferation sowie eine höhere genetische Instabilität auf. Damit ist auch das Risiko erhöht, ungünstige genetische Mutationen zu akkumulieren [Kröber et al. 2002].

Die Risikofaktoren del(17p) (detektierbar durch Zytogenetik-Analyse), *TP53*-Mutation (molekulargenetische Analyse) und der komplexe Karyotyp (Chromosomenbänderungsanalyse) sollten vor jeder Therapielinie erneut untersucht werden, da im Erkrankungsverlauf im Rahmen der klonalen Evolution der CLL zusätzliche klinisch relevante genetische Veränderungen entstehen können. Gleiches gilt auch für bekannte Mutationen, die zu einer Resistenz gegenüber zielgerichteten Wirkstoffen führen (z. B. *BTK*-Mutationen bei Ibrutinib-Therapie). Der *IGHV*-Status bleibt hingegen im Erkrankungsverlauf unverändert und muss daher nur einmalig bestimmt werden.

## 3 THERAPIEOPTIONEN

Ein besseres Verständnis der Pathogenese der CLL hat zur Entwicklung zielgerichteter Therapeutika beigetragen. Diese haben zu tiefgreifenden Veränderungen der Behandlung der CLL und einer dramatischen Verbesserung der Prognose der Patienten mit CLL, insbesondere derer mit Hochrisikomerkmale wie einer *del(17p)/TP53*-Mutation, geführt.

### 3.1 CHEMOIMMUNTHERAPIE

Anfang der 2000er-Jahre zeigten klinische Studien, dass die Hinzunahme eines Anti-CD20-Antikörpers (z. B. Rituximab oder Obinutuzumab) zur bestehenden Chemotherapie zu einem verlängerten Überleben führte. Daraufhin wurde die Chemoimmuntherapie (CIT) zum Goldstandard bei der Behandlung der CLL (ausgenommen Patienten mit *del(17p)/TP53*-Mutation). Dabei etablierte sich bei jüngeren, körperlich fitten Patienten die Kombination von Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) [Hallek et al. 2010, Keating et al. 2005], bei älteren, körperlich fitten Patienten Bendamustin in Kombination mit Rituximab (BR) und bei weniger fitten Patienten mit Begleiterkrankungen v. a. Chlorambucil in Kombination mit Obinutuzumab (Clb-G) [Eichhorst et al. 2016, Fischer et al. 2012, Goede et al. 2014].

### 3.2 AUF DEN SIGNALWEG DES B-ZELL-REZEPTORS WIRKENDE INHIBITOREN

Durch die Interaktion des B-Zell-Rezeptors mit seiner Umgebung werden Entwicklung und Wachstum der B-Zellen beeinflusst. Im Rahmen der CLL ist der B-Zell-Rezeptor-Signalweg pathologisch aktiviert, wodurch Zellüberleben, Adhäsion und Migration der entarteten B-Zellen übermäßig gefördert werden. Ibrutinib ist ein oral einzunehmender Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) im Signalweg des B-Zell-Rezeptors [EC 2022]. Ibrutinib ist inzwischen für die Behandlung aller CLL-Patienten zugelassen, unabhängig von eventuellen Prognosefaktoren und Vortherapien, da diverse Phase-III-Studien in unterschiedlichen Settings und mit ver-

schiedenen Vergleichsarmen eine gute Wirksamkeit und Verträglichkeit zeigten [Burger et al. 2020, Byrd et al. 2014, Munir et al. 2019, Wierda et al. 2020]. Mit Acalabrutinib ist mittlerweile ein weiterer kovalenter BTK-Inhibitor zugelassen, der im Vergleich zu Ibrutinib eine höhere Selektivität und ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aufweist, wie in einer aktuellen Phase-III-Vergleichsstudie gezeigt werden konnte [EMA 2021, Seymour et al. 2021a, Wen et al. 2021]. Zanubrutinib, ein weiterer kovalenter BTK-Inhibitor mit im Vergleich zu Ibrutinib höherer Selektivität und dadurch geringerer Toxizität, wird vermutlich in Kürze für die Behandlung der CLL zugelassen werden [Tam et al. 2022b]. Zudem wird aktuell Pirtobrutinib als erster nicht kovalenter BTK-Inhibitor, der auch bei bekannten Resistenzmutationen in *BTK* wie z. B. C481S wirksam ist, in Phase-III-Studien geprüft [Mato et al. 2021].

Die BTK-Inhibitoren wurden bisher v. a. als dauerhafte Monotherapie bis zum Progress oder Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten angewendet. Dabei können die BTK-Inhibitoren Ibrutinib und Acalabrutinib auch kombiniert mit einem Anti-CD20-Antikörper eingesetzt werden. So konnte z. B. für die Hinzunahme von Obinutuzumab zu Acalabrutinib eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) gezeigt werden [Sharman et al. 2020]. Seit kurzem ist Ibrutinib in Kombination mit einem weiteren zielgerichteten Wirkstoff (Venetoclax) auch im Rahmen einer rein oralen und zeitlich begrenzten Behandlung therapienaiver CLL-Patienten zugelassen (siehe unten) [EC 2022].

Neben den BTK-Inhibitoren können auch die ebenfalls am B-Zell-Rezeptor-Signalweg ansetzenden Phosphoinositid-3-Kinase-(PI3K-)Inhibitoren Idelalisib und Duvelisib bei refraktären Patienten zum Einsatz kommen [Flinn et al. 2018, Furman et al. 2014].

### 3.3 BCL-2-INHIBITOREN

Venetoclax ist ein oraler Inhibitor des anti-apoptischen Proteins BCL-2, welches u. a. auch bei der CLL überexprimiert ist [EMA 2022]. In den ersten klinischen Studien bei Patienten mit CLL wurde Venetoclax als

dauerhafte Monotherapie getestet und für Patienten mit del(17p)/TP53-Mutation, die für eine BTK-Inhibitor-Therapie nicht geeignet sind, sowie für rezidierte Patienten, bei denen die Therapie mit einer CIT und einem BTK-Inhibitor versagt hat, zugelassen [Roberts et al. 2016, Seymour et al. 2018]. Basierend auf den Ergebnissen der Phase-III-Studien CLL14 und MURANO erfolgt der Einsatz von Venetoclax mittlerweile überwiegend in Kombination mit einem Anti-CD20-Antikörper als zeitlich limitierte Therapie [Al-Sawaf et al. 2020, Kater et al. 2019, Kater et al. 2020b]. In der Erstlinientherapie erfolgt die Venetoclax-Behandlung über zwölf Zyklen (28 Tage pro Zyklus) und wird dabei in den ersten sechs Zyklen mit Obinutuzumab kombiniert (Ven-G). Als Rezidivtherapie wird Venetoclax über 24 Monate verabreicht und in den ersten sechs Zyklen mit Rituximab (Ven-R) kombiniert. Ein erweitertes Follow-up der Studien CLL14 und MURANO wurde kürzlich veröffentlicht und konnte den langfristigen klinischen Nutzen der zeitlich begrenzten Kombinationstherapien mit Venetoclax über das Therapieende hinaus bestätigen [Al-Sawaf et al. 2022, Kater et al. 2020a]. Zudem erfolgte kürzlich die Zulassung von Venetoclax in Kombination mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib (s. u.).

### 3.4 KOMBINATION ZIELGERICHTETER INHIBITOREN

In aktuellen Studien wurden BTK-Inhibitoren und Venetoclax mit dem Versprechen einer effektiven, zeitlich limitierten und zugleich rein oralen Therapieoption auch gemeinsam eingesetzt. Dies erschien allein schon aufgrund theoretischer Überlegungen bezüglich der komplementären Wirkmechanismen sinnvoll, da BTK-Inhibitoren zu einer Umverteilung der CLL-Zellen aus dem lymphatischen Gewebe ins Blut sorgen, wo Venetoclax diese rasch in die Apoptose führen kann [Cervantes-Gomez et al. 2015]. Es zeigte sich zudem, dass es durch die nur begrenzt überlappenden Toxizitätsprofile der BTK-Inhibitoren und Venetoclax nicht zu kumulativen Nebenwirkungen kommt [Skånland und Mato 2021]. Üblicherweise beinhaltet die rein orale Kombinationstherapie eine initiale dreimonatige Tumor-*Debulking*-Phase mit Ibrutinib-Monotherapie gefolgt von einer zwölfmonatigen Kombinationstherapie mit täglicher Einnahme von Ibrutinib und Venetoclax (I+V). Basierend auf positiven Ergebnissen der Stu-

dien GLOW (s. u.) und CAPTIVATE, die für den zeitlich begrenzten Einsatz von I+V ein verbessertes PFS im Vergleich zur Kombination Clb-G bzw. eine hohe Rate von Komplettremissionen nachweisen konnten, wurde im August 2022 eine zeitlich begrenzte Therapie mit I+V als weitere Behandlungsoption für therapienaive erwachsene CLL-Patienten von der Europäischen Kommission zugelassen [EC 2022, Kater et al. 2022b, Tam et al. 2022a]. Die Kombination von anderen BTK-Inhibitoren mit Venetoclax wird ebenfalls in aktuellen Studien untersucht [Tedeschi et al. 2021].

### 3.5 ZEITLICHE BEGRENZUNG DER CLL-THERAPIE

Chemoimmuntherapien (CIT) haben in der Regel eine limitierte Behandlungsdauer von sechs Zyklen. Im Kontext der CIT konnte mehrfach gezeigt werden, dass die Tiefe der Remission am Therapieende mit der Dauer der Remission korreliert [Böttcher et al. 2012]. Dabei spielt das Erreichen einer nicht detektierbaren minimalen Resterkrankung (*undetectable Minimal Residual Disease*, uMRD:  $\leq 1$  detektierte CLL-Zellen pro 10.000 Leukozyten) eine wichtigere Rolle als das klinische Ansprechen [Dimier et al. 2018, Kovacs et al. 2016]. Dagegen führen die BTK-Inhibitoren und andere am B-Zell-Rezeptor-Signalweg ansetzende Kinase-Inhibitoren als Monotherapie nur in Ausnahmefällen zu uMRD [Burger et al. 2015]. Daher werden diese zielgerichteten Wirkstoffe als Dauertherapie verabreicht, um eine fortwährende Krankheitskontrolle zu erreichen [Ahn et al. 2020]. Mit den Venetoclax-basierten Kombinationstherapien werden hingegen höhere uMRD-Raten erzielt als mit den CIT [Fischer et al. 2019, Roberts et al. 2016, Seymour et al. 2018].

Dauertherapien mit BTK-Inhibitoren und kürzere, aber intensivere Therapien mit Venetoclax (in Kombination mit Obinutuzumab, Rituximab oder Ibrutinib) sind als gegensätzliche Therapieansätze zu verstehen. Letztere verfolgen das Ziel, rasch eine möglichst tiefe Remission durch Zurückdrängung oder gar Elimination der CLL zu erreichen, und ermöglichen dadurch eine kurze Behandlungsdauer mit einer darauffolgenden therapiefreien Zeit. Dagegen zielt eine dauerhafte Behandlung mit BTK-Inhibitoren auf eine langfristige Kontrolle der CLL ab.

## 4 BEHANDLUNG DER CLL

### 4.1 ERSTLINIENTHERAPIE

Gemäß dem aktuellen Therapie-Algorithmus der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) müssen bei der Wahl der Erstlinientherapie bei Patienten mit symptomatischer CLL vor allem die folgenden drei genetischen Risikofaktoren berücksichtigt werden:

- del(17p)/TP53-Mutation,
- komplexer Karyotyp und
- IGHV-Mutationsstatus (unmutiert vs. mutiert).

Da Patienten mit mindestens einem dieser ungünstigen Risikofaktoren in besonderem Maße von den zielgerichteten Substanzen profitieren, sollten sie zeitlich begrenzt (zwölf Zyklen) mit Ven-G oder mit einem BTK-Inhibitor als Dauertherapie, ggf. ergänzt um einen Anti-CD20-Antikörper, behandelt werden [Wendtner et al. 2020]. Als zusätzliche Behandlungsoption in der Erstlinientherapie ist seit August 2022 zudem der zeitlich begrenzte Einsatz der zielgerichteten Wirkstoffkombination bestehend aus dem BTK-Inhibitor Ibrutinib und dem BCL-2-Inhibitor Venetoclax zugelassen.

Für Patienten mit mutiertem IGHV-Status ohne del(17p)/TP53-Mutation oder komplexem Karyotyp wird neben den zielgerichteten Therapien weiterhin auch die CIT mit FCR (bei jungen bzw. fitten Patienten), BR oder Clb-G (bei älteren bzw. weniger fitten Patienten) als Behandlungsoption in der Leitlinie aufgeführt. Dies ist dadurch begründet, dass bei Patienten mit mutiertem IGHV-Status nach Behandlung mit FCR sehr lang anhaltende Remissionen beobachtet wurden, die ggf. sogar als dauerhafte Krankheitskontrolle im Sinne einer funktionellen Heilung anzusehen sind [Fischer et al. 2016, Thompson et al. 2016]. Es wurde bei dieser Patientengruppe bislang noch keine eindeutige Überlegenheit der zielgerichteten Therapien gegenüber der CIT in Bezug auf das PFS oder Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) gezeigt. Generell muss bei der Therapieentscheidung jedoch

stets gemeinsam mit dem Patienten eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung zwischen den unterschiedlichen verfügbaren Behandlungsoptionen und ihren möglichen Nebenwirkungen erfolgen.

Bei der Wahl zwischen den verschiedenen zielgerichteten Therapien müssen Begleiterkrankungen und -medikamente berücksichtigt werden, die das Risiko für Therapienebenwirkungen erhöhen [Dickerson et al. 2019]. Da Ibrutinib wie auch die anderen BTK-Inhibitoren zu kardialen Nebenwirkungen oder Blutungsereignissen führen kann, sollte bei Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen und Risikofaktoren und/oder bestehender Antikoagulation möglichst eine Alternative angewendet werden. Dagegen ist bei Venetoclax vor allem das Risiko eines Tumor-Lyse-Syndroms (TLS) bei Therapiebeginn zu beachten, weshalb entsprechende prophylaktische Maßnahmen eingehalten werden müssen und der Wirkstoff bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht eingesetzt werden sollte.

### 4.2 REZIDIVTHERAPIE

In der Rezidivsituation sollen bei der Therapieentscheidung gemäß der Leitlinie der DGHO ebenso wie bei der Erstlinientherapie del(17p)/TP53-Mutation, komplexer Karyotyp sowie der IGHV-Mutationsstatus berücksichtigt werden. Zudem spielen auch die Art der Vortherapie sowie die Qualität und Dauer des Ansprechens eine Rolle bei der Wahl der geeigneten Behandlungsstrategie [Wendtner et al. 2020].

Wie bei der Erstlinientherapie sollte bei Nachweis eines oder mehrerer der drei genannten genetischen Risikofaktoren eine zielgerichtete Therapie erfolgen, d. h. eine Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor oder eine zeitlich begrenzte Behandlung mit Ven-R über 24 Monate. Zudem wird als potenziell kurative Therapieoption die allogene Blutstammzelltransplantation aufgeführt, die für jüngere fitte Patienten infrage kommt. Seit der Einführung der zielgerichteten Therapien verliert diese Option jedoch zunehmend an Bedeutung.

Bei Patienten ohne Nachweis von genetischen Risikofaktoren sollen die Art der Vortherapie sowie die Dauer des Ansprechens berücksichtigt werden: Nach Behandlung mit einem BTK-Inhibitor soll Ven-R eingesetzt werden, nach einer Erstlinientherapie mit Ven-G besteht je nach Remissionsdauer die Auswahl zwischen einem BTK-Inhibitor oder Ven-R. Bei Patienten,

die noch keine zielgerichtete Substanz erhalten haben, sollte bei einer kurzen Remission in jedem Fall eine zielgerichtete Therapie (BTK-Inhibitor oder Ven-R) erfolgen. Bei einem Spätrezidiv nach einer CIT besteht die Möglichkeit, diese zu wiederholen, allerdings wird mittlerweile meist eine zielgerichtete Therapie erfolgen [Tam et al. 2014].

## 5 UNTERSCHIEDE ZWISCHEN KONTINUIERLICHEN UND ZEITLICH BEGRENZTEN THERAPIESTRATEGIEN

Die Wahl zwischen den aktuell verfügbaren unterschiedlichen Therapieansätzen (Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor oder zeitlich limitierte Therapie mit Chemoimmuntherapie bzw. Venetoclax plus einem Anti-CD20-Antikörper bzw. Venetoclax plus Ibrutinib) erfordert die Berücksichtigung zahlreicher Faktoren. Neben den biologischen Merkmalen der CLL, eventuellen Vortherapien sowie den Begleiterkrankungen und der Komedikation des Patienten sind auch dessen Wünsche zu berücksichtigen. Diese gilt es im Arztgespräch herauszuarbeiten und zu gewichten.

Für eine BTK-Inhibitor-Dauertherapie sprechen eine insgesamt gute Verträglichkeit und die einfache orale Administration, die in der Regel weniger Kontrolltermine beim Arzt notwendig macht. Dies bedeutet v. a. in der aktuellen Situation der COVID-19-Pandemie einen großen Vorteil insbesondere bei Patienten mit CLL, die eine höhere Anfälligkeit gegenüber Infektionen aufweisen. Auch unabhängig von der Infektionsgefahr ist eine geringere Visitenzahl vorteilhaft, da es sich bei den Betroffenen häufig um ältere, komorbide und teils immobile Patienten handelt. Zudem sind die klinischen Daten mit BTK-Inhibitoren mit mittlerweile langen Nachbeobachtungszeiten auch für Patienten mit Hochrisiko-CLL überzeugend [Ahn et al. 2020, Barr et al. 2022, Burger et al. 2022].

Bei der Wahl zwischen einer zeitlich begrenzten Therapiestrategie und einer Dauertherapie sollten die im Folgenden erläuterten Argumente bedacht werden.

### 5.1 BEHANDLUNGSASSOZIIERTE TOXIZITÄT

Sowohl die Chemoimmuntherapie als auch die zielgerichteten Substanzen weisen Nebenwirkungen wie Zytopenien und ein erhöhtes Infektionsrisiko auf. Zusätzlich können gastrointestinale, kutane und muskuloskelettale Nebenwirkungen, aber auch schwerere Komplikationen wie Blutungen und kardiale Nebenwirkungen auftreten. Laut Studiendaten sinkt im Rahmen einer Dauerbehandlung mit den BTK-Inhibitoren im Laufe der Jahre die Nebenwirkungsrate. Vermutlich handelt es sich dabei allerdings um eine Positivselektion der Patienten mit besserer Verträglichkeit, da über die Zeit ein relevanter Anteil der Patienten die Therapie abbricht: In einer Auswertung von *Real-World*-Daten betrug der Anteil der Therapieabbrüche aufgrund von Toxizitäten bei Behandlung mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib 41 % [Byrd et al. 2019, Mato et al. 2018]. Die Häufigkeit kardialer Nebenwirkungen wie Hypertonie und Vorhofflimmern nimmt im Laufe der Behandlung mit Ibrutinib kontinuierlich zu. So zeigte eine Auswertung der Ohio State University über einen Zeitraum von sieben Jahren, dass es während einer Ibrutinib-Dauerbehandlung bei über 70 % der beobachteten Patienten (CLL und andere Entitäten) zu einem klinisch relevanten Anstieg des Blutdrucks mit einem erhöhten Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse kam [Dickerson et al. 2019].

Auch bei einer Behandlung mit dem BCL-2-Inhibitor Venetoclax kann es zu Komplikationen kommen. Die schwerwiegendste Nebenwirkung ist dabei das TLS, bei dem es durch Inhibition des anti-apoptotischen BCL-2-Proteins zu einem raschen und massiven Ab-

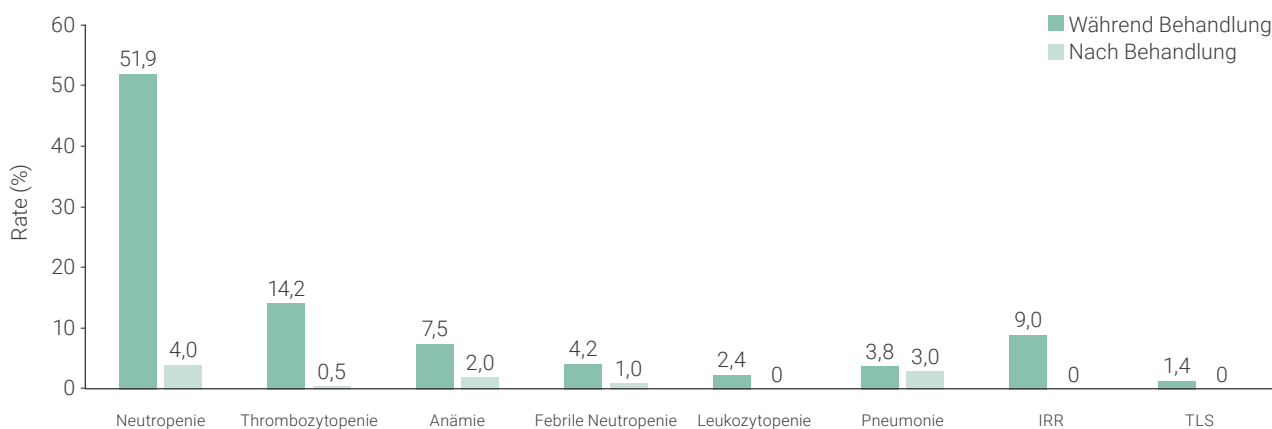


sterben der CLL-Zellen kommt. So führte die Gabe von Venetoclax in den ersten klinischen Phase-I-Studien bei 10 – 18 % der Patienten zu einem TLS. Daraufhin wurde das Behandlungsschema für Venetoclax angepasst und beginnt nun mit einer fünfwöchigen Aufdosierungs-(*Ramp-Up*-)Phase, um das Risiko eines TLS zu reduzieren [Tambaro und Wierda 2020]. Das TLS-Risiko ist v. a. beim Therapiestart relevant; kumulative und im späteren Behandlungsverlauf auftretende Nebenwir-

kungen sind bei einer Behandlung mit Venetoclax eher selten. In einigen Fällen können Zytopenien, insbesondere Neutropenien auftreten, die eine Dosisreduktion und die Gabe von G-CSF erforderlich machen.

Im Falle einer zeitlich begrenzten Therapie sind behandlungsassoziierte Toxizitäten nach Therapieende selten zu beobachten bzw. klingen in der Regel ab, wie z. B. in der CLL14-Studie nach Ven-G (Abbildung 1).

**Rate von Nebenwirkungen mit Schweregrad  $\geq 3$  während und nach Behandlung mit Venetoclax+Obinutuzumab\***



**Die Inzidenz ausgewählter Nebenwirkungen mit Schweregrad  $\geq 3$  nahm nach dem Ende der Behandlung ab**

**Abbildung 1:** Inzidenz von schweren Nebenwirkungen (Grad  $\geq 3$ ) während und nach einer zeitlich begrenzten Therapie mit der Kombination aus Venetoclax und Obinutuzumab; Daten des 5-Jahres-Follow-up der CLL14-Studie; modifiziert nach [Al-Sawaf et al. 2022].

\*Schwere Nebenwirkungen (Grad  $\geq 3$ ) wurden nach Behandlungsende nicht überwacht: Nur Todesfälle, schwerwiegende Nebenwirkungen oder Nebenwirkungen von spezifischem Interesse, die mit der vorherigen Behandlung in Verbindung gebracht wurden, wurden gemeldet.

IRR: Infusionsbedingte Reaktion; TLS: Tumor-Lyse-Syndrom.

## 5.2 VERMEIDUNG VON POLYPHARMAZIE

Da es sich bei der CLL um eine Erkrankung meist älterer Menschen handelt, weisen viele CLL-Patienten Komorbiditäten auf, welche die Einnahme von weiteren Medikamenten erforderlich machen. Diese können ggf. mit der CLL-Therapie interagieren und zu zusätzlichen Nebenwirkungen oder auch einem Wirkungsverlust der zielgerichteten Therapien führen. Dies gilt für die Behandlung mit BTK-Inhibitoren ebenso wie für die Venetoclax-Therapie. Während die Problematik bei einer zeitlich begrenzten Therapie nur für eine begrenzte Zeit besteht, muss diese bei kontinuierlichen Therapien hingegen dauerhaft berücksichtigt werden.

## 5.3 PRÄFERENZ DER PATIENTEN

Auch die Wünsche der Patienten spielen eine wichtige Rolle bei der Entscheidung zwischen BTK-Inhibitor-Dauertherapien und zeitlich limitierten Kombinationstherapien mit Venetoclax. Eine Umfrage bei 134 Patienten mit CLL und 16 Menschen, die sich um Patienten mit CLL kümmern, kam zu dem Ergebnis, dass neben verfügbaren Folgetherapieoptionen und der Effektivität auch die zeitliche Begrenzung der Behandlung für über 85 % der Patienten eine Rolle spielt. Als Vorteile für eine zeitlich begrenzte Therapie nannten die Befragten u. a. die Chance auf anhaltende Remission nach Therapieende, eine Zeit ohne Nebenwirkungen und weniger tägliche Erinnerung an die Erkrankung [Koffman 2021].

Die begrenzte Therapiedauer erleichtert darüber hinaus auch die Therapieadhärenz, da ein geringerer Ermüdungseffekt und eventuell auch eine geringere Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten zu erwarten sein könnte [Babcock et al. 2020, Pasina et al. 2014].

## 5.4 MÖGLICHE VERMEIDUNG VON RESISTENZEN

Jede Behandlung übt einen Selektionsdruck auf die CLL-Zellen aus, dadurch überleben die fitteren und gegen die Behandlung weniger empfindlichen Tumorzellen. So können sich Subklone mit vorhandenen Resistenz-relevanten Mutationen ausdehnen bzw. expandieren, zudem können auch Subklone mit neuen Mutationen entstehen (klonale Evolution). Bei einer Dauertherapie scheint das Risiko für eine Resistenzentwicklung gegen den Wirkstoff höher als bei einer zeitlich limitierten Therapie, da unter Therapie die Zellen eines resistenten Subklons langfristig einen Wachstumsvorteil haben und es so zu einer Expansion und schließlich zu einem Rezidiv kommen kann [McGranahan und Swanton 2017].

Mehrere Studien, die Patienten mit rezidivierter CLL während einer Dauertherapie mit BTK-Inhibitoren untersuchten, konnten nach im Median zwei Jahren Therapie bei 50 – 80 % der Teilnehmer BTK-Mutationen feststellen [Ahn et al. 2017, Kadri et al. 2017, Woyach et al. 2017]. Interessanterweise waren diese zum Teil schon 10 – 15 Monate vor dem Rezidiv detektierbar [Woyach et al. 2019]. Ähnliches wurde auch im Kontext einer dauerhaften Venetoclax-Monotherapie gezeigt: Bei einem Teil der unter Behandlung rezidivierten Patienten konnten Mutationen nachgewiesen werden, die mit einer verminderten Bindung an das Zielprotein BCL-2 assoziiert sind. Diese Mutationen wurden dabei nach > 19 Monaten dauerhafter Venetoclax-Monotherapie detektiert. Zwischen der ersten Identifikation der Mutation und dem klinisch manifesten Rezidiv vergingen dabei in der Regel mehrere weitere Monate [Blombery et al. 2019, Tausch et al. 2019].

Es ist anzunehmen, dass eine kürzere Behandlungsdauer das Risiko einer Entstehung von Resistenz-induzierenden Mutationen reduziert: Aktuelle Follow-up-Daten zu Patienten, die im Rahmen der CLL14-Studie eine auf zwölf Monate begrenzte Therapie mit Ven-G erhielten, zeigen, dass keiner der 25 Patienten, die bislang ein Rezidiv entwickelten, eine BCL-2-Mutation aufweist [Tausch et al. 2021]. Ähnliches zeigte sich auch für die Patienten, die eine auf 24 Monate begrenzte Therapie mit Ven-R in der MURANO-Studie erhielten: Bei keinem der 42 analysierten Patienten, die nach Therapieende keine uMRD erreicht hatten, konnte eine BCL-2-Mutation nachgewiesen werden [Seymour et al. 2021b]. Auch bei einer Analyse von 13 rezidivierten Patienten, welche im Rahmen der sogenannten CAPTIVATE-Studie zuvor eine zeitlich begrenzte Therapie mit I+V erhalten hatten, wurden keine Mutationen in den Resistenz-relevanten Genen BTK oder BCL-2 identifiziert [Tam et al. 2022a].

## 5.5 MÖGLICHKEIT EINER THERAPIEWIEDERHOLUNG

Während bei einer Dauertherapie im Falle eines Krankheitsprogresses ein Wechsel auf eine andere Behandlung mit anderem Wirkprinzip erfolgen muss, ist bei einer zeitlich limitierten Therapie eine Wiederholung möglich. Ebenso wie bei der CIT sollte aber das initiale Ansprechen eine gewisse Dauer gehabt haben: Die Leitlinien der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) haben hier im Kontext der CIT 24 – 36 Monate angesetzt. Im Rahmen der MURANO-Studie konnte gezeigt werden, dass nach einer zeitlich begrenzten Therapie mit Ven-R (24 Monate) im Falle eines Rezidivs eine Wiederbehandlung mit Venetoclax oder Ibrutinib erfolgreich ist. Nach einer therapiefreien Zeit von durchschnittlich 13,5 Monaten (Bereich: 0,0 – 41,3 Monate) sprachen 100 % der 14 auswertbaren Patienten, die als Folgetherapie Ibrutinib erhielten, darauf an. Unter den 18 Teilnehmern mit einer erneuten Venetoclax-Gabe betrug die Ansprechrate 72,2 % [Harrup et al. 2020]. Somit scheint bei einer zeitlich begrenzten Therapie im Rezidiv auch die Option einer Therapiewiederholung mit derselben Substanzklasse zu bestehen.

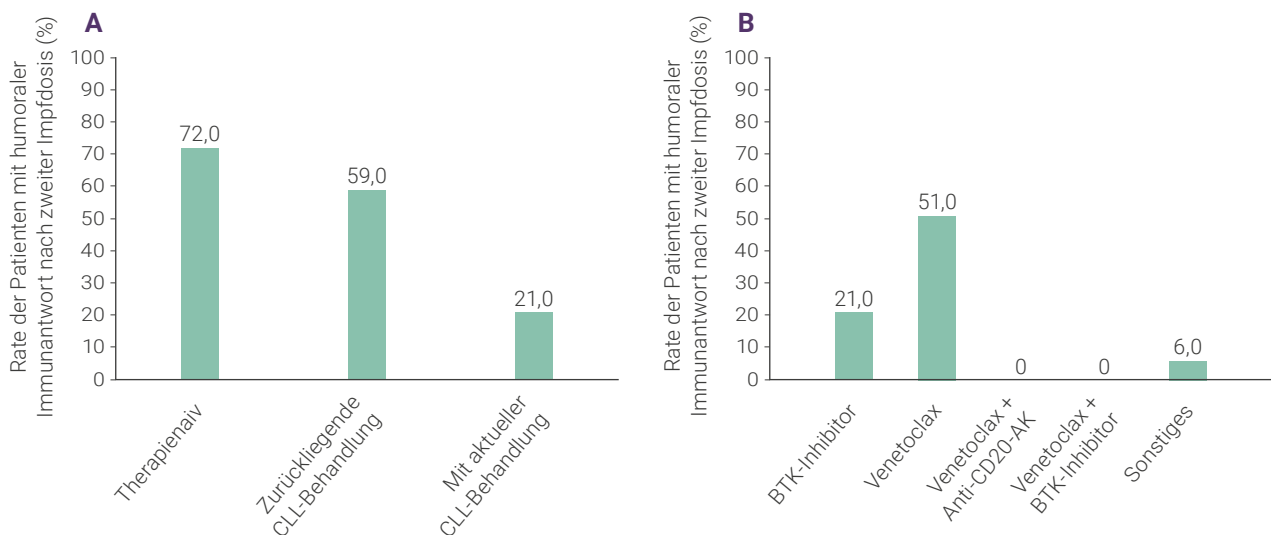


## 5.6 WAHRSCHEINLICHKEIT FÜR IMPFANSPRECHEN NACH THERAPIEENDE

Im Rahmen der aktuellen COVID-19-Pandemie hat das Thema Impfungen deutlich an Bedeutung gewonnen. Schon seit längerem wird empfohlen, Impfungen möglichst früh im Erkrankungsverlauf zu komplettieren, da mit Fortschreiten der Erkrankung die Immundefizienz zunimmt. Für Infektionskrankheiten wie Influenza, Pneumokokken und Hepatitis B konnte gezeigt werden, dass die Impfantwort bei Patienten mit CLL generell und vor allem unter laufender Therapie vermindert ist [Douglas et al. 2017, Mauro et al. 2021, Pleyer et al. 2021, Sun et al. 2016]. Die Behandlung der CLL und insbesondere die Gabe von Anti-CD20-Antikörpern beeinträchtigen u. a. die Bildung der humoralen Immunität, da gesunde B-Zellen eliminiert werden und somit keine effektive Antikörperbildung möglich ist. Nach Beendigung der Behandlung kommt es zu einer Erholung des Immunsystems, die B-Zell-Depletion durch Gabe von Anti-CD20-Antikörpern bleibt allerdings bis zu zwölf Monate bestehen [Laws et al. 2020].

In einer aktuellen französischen Auswertung von über 500 Patienten mit CLL zeigte sich, dass sich

nur bei etwa der Hälfte der Patienten nach der zweiten Dosis eines mRNA-Impfstoffs relevante Titer SARS-CoV-2-spezifischer Antikörper bildeten, nach einer weiteren dritten Impfung konnte dies bei einem weiteren Drittel erreicht werden [Bagacean et al. 2022]. Zuvor hatte eine Untersuchung gezeigt, dass insbesondere Patienten unter Therapie eine gestörte humorale Immunreaktion aufweisen, jedoch auch CLL-Patienten, die aktuell keine CLL-Therapie erhalten und bei denen eine Remission besteht, eine verminderte Antikörperbildung zeigen [Herishanu et al. 2021a]. Dies galt auch nach der dritten Impfung [Herishanu et al. 2021b]. Dabei ist die Datenlage, welche Therapien sich besonders ungünstig auswirken, noch unklar. Bei einer B-Zell-Depletion durch Anti-CD20-Antikörper ist in der Regel von einer stark verminderten Antikörperbildung auch über das Therapieende hinaus auszugehen. Allerdings zeigten auch Patienten unter Monotherapie mit zielgerichteten Wirkstoffen eine verminderte Antikörperbildung (Abbildung 2) [Bagacean et al. 2022, Herishanu et al. 2021a]. Die kürzere Therapiedauer der Venetoclax-basierten Therapien legt nahe, dass die anschließende behandlungsfreie Phase eine bessere Immunisierung gegen Infektionskrankheiten erlaubt. Allerdings ist eine verlängerte B-Zell-Depletion bei der Kombination mit Anti-CD20-Antikörpern zu beachten [Benjamini et al. 2022].



**Abbildung 2:** Humorale Immunantwort nach der zweiten Dosis eines COVID-19-Impfstoffs bei Patienten mit CLL in Abhängigkeit von dem Behandlungsstatus (A) bzw. den verwendeten Therapeutika (B); modifiziert nach [Bagacean et al. 2022].

AK: Antikörper; BTK: Bruton-Tyrosinkinase; CLL: chronische lymphatische Leukämie.

## 6 ÜBERSICHT AKTUELLER STUDIEN ZU ZEITLICH BEGRENZTER THERAPIE

In aktuellen Studien werden neue Ansätze sowohl für Dauertherapien mit neuen BTK-Inhibitoren (wie bspw. Zanubrutinib und Pirtobrutinib) als auch für zeitlich begrenzte Therapiekombinationen untersucht. Die zeitlich begrenzten Therapien werden dabei einerseits durch einen vorab definierten Behandlungszeitraum limitiert, dies war bereits bei der CIT sowie bei Phase-III-Studien zu Kombinationen mit Venetoclax der Fall. Andererseits werden verschiedene Konzepte getestet, bei denen in Abhängigkeit vom Therapieansprechen (MRD aus Blut und/oder Knochenmark, ggf. auch zusammen mit der iwCLL-Response) zu fest definierten Zeitpunkten oder zeitlich flexibel über eine Therapiebeendigung entschieden wird, d. h. die Therapiedauer wird individuell auf das Ansprechen des Patienten abgestimmt. Im Folgenden werden einige ausgewählte Studien zur zeitlich begrenzten CLL-Therapie mit zielgerichteten Wirkstoffkombinationen präsentiert. Die abschließende Tabelle 1 gibt einen Überblick über die zahlreichen Studien mit verschiedenen zeitlich begrenzten Behandlungsschemata.

### 6.1 AUSGEWÄHLTE STUDIEN MIT VOM ANSPRECHEN UNABHÄNGIGER, ZEITLICH FESTGELEGTER THERAPIEDAUER (FIXED DURATION)

#### 6.1.1 MURANO-STUDIE (VEN-R VS. BR, ZEITLICH FIXIERTE THERAPIEDAUER: 24 MONATE)

In der MURANO-Studie wurde die Kombination von Venetoclax mit Rituximab im Vergleich zu BR bei Patienten mit rezidivierender CLL getestet, wobei Venetoclax über 24 Monate appliziert wurde und Rituximab nur in den ersten sechs Zyklen. Mit dieser Phase-III-Studie wurde die erste zeitlich limitierte Therapie mit einer zielgerichteten Substanz bei der CLL etabliert. Das aktuelle Follow-up zeigt bis zu drei Jahre nach Therapieende weiterhin ein deutlich verbessertes PFS und OS unter Ven-R im Vergleich zu BR (PFS: 57,3 % vs. 4,6 %; OS: 85,3 % vs. 66,8 %) [Kater et al. 2020a].

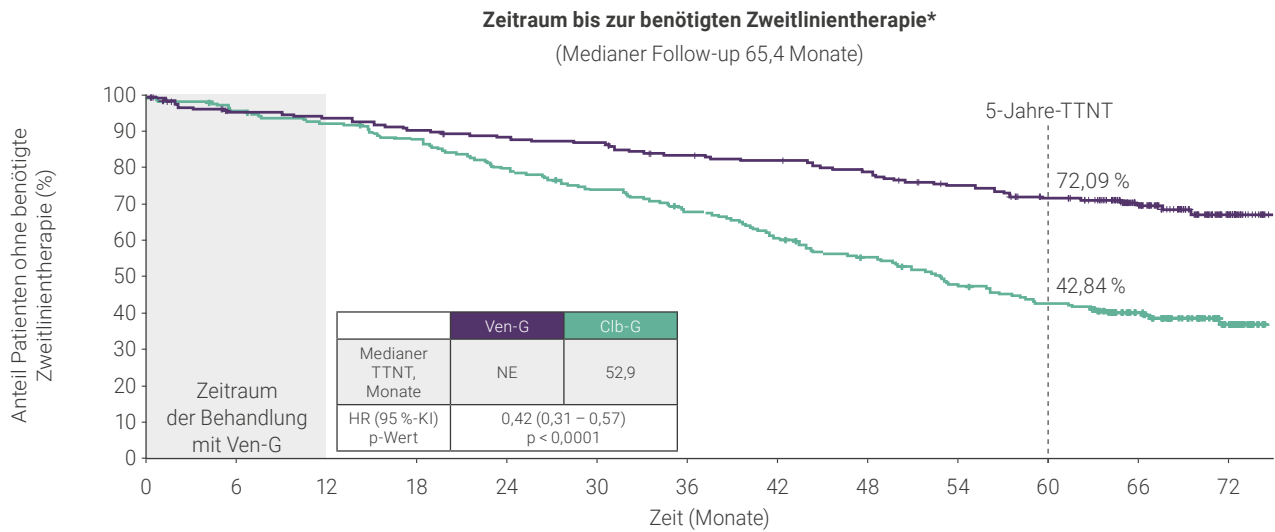
#### 6.1.2 CLL14-STUDIE (VEN-G VS. CLB-G, ZEITLICH FIXIERTE THERAPIEDAUER: ZWÖLF MONATE)

Die CLL14-Studie etablierte die auf zwölf Monate limitierte zielgerichtete Behandlung mit Ven-G bei Patienten mit therapienaiver CLL. In dieser Phase-III-Studie wurden weniger fitte Patienten mit relevanten Begleiterkrankungen zwischen einer Erstlinientherapie mit der CIT mit Clb-G und Ven-G jeweils über zwölf Monate (Clb und Ven über zwölf Zyklen und in den ersten sechs Zyklen kombiniert mit Obinutuzumab) randomisiert. Das aktuelle Update mit einer medianen Beobachtungszeit von 65 Monaten bestätigt die bessere Wirksamkeit von Ven-G mit einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des 5-Jahres-PFS (PFS-Rate: 62,6 % vs. 27,0 % für Ven-G bzw. Clb-G). Auch die Zeit bis zur Folgetherapie (TTNT, *Time To Next Treatment*) war nach Behandlung mit Ven-G signifikant länger (Abbildung 3) [Al-Sawaf et al. 2022].

#### 6.1.3 CLL13/GAIA-STUDIE (GIVE VS. VEN-G VS. VEN-R VS. FCR/BR)

Die vierarmige CLL13/GAIA-Studie untersucht die Erstlinientherapie von fitten CLL-Patienten mit drei verschiedenen Venetoclax-haltigen Kombinationen (Ven-R, Ven-G oder Ven-G plus Ibrutinib [GIVe]) vs. CIT mit FCR und BR. Während Ven-R und Ven-G jeweils als zeitlich begrenzte Behandlung für zwölf Zyklen verabreicht wurden (Rituximab und Obinutuzumab nur während der ersten sechs Zyklen), wurde bei der Behandlung mit der Dreifach-Kombination GIVe nach zwölf Zyklen abhängig vom Erreichen einer uMRD die Behandlung mit Ibrutinib-Monotherapie für bis zu 24 Monate fortgesetzt.

Die primäre Endpunkt-Analyse zeigte für den Zeitpunkt 15 Monate (drei Monate nach Ende der Therapie mit Ven-G und Ven-R bzw. neun Monate nach FCR/BR) die höchsten uMRD-Raten bei den Ven-G-haltigen Therapien GIVe (92,2 %) und Ven-G (86,5 %), gefolgt von Ven-R (57 %) und CIT (52 %). Diese Raten übersetzten sich bei der aktuell auf dem EHA-Kongress 2022 präsentierten Analyse in signifikant bessere 3-Jahres-PFS-Raten in beiden Ven-G-haltigen Armen (90,5 % mit GIVe und 87,7 % mit Ven-G), verglichen mit Ven-R (80,8 %) und CIT (75,5 %) [Eichhorst et al. 2022, Eichhorst et al. 2021].



Patienten unter Risiko

Ven-G	216	198	195	188	183	180	172	168	161	150	140	85	22
Clb-G	216	203	194	183	166	153	140	125	111	94	83	59	17

**Im Vergleich zu Clb-G reduzierte die Behandlung mit Ven-G das Risiko einer benötigten Folgetherapie um 58 %**

**Abbildung 3:** Darstellung des Zeitraums bis zur benötigten Folgetherapie nach zeitlich begrenzter Therapie mit Ven-G bzw. Clb-G; modifiziert nach [Al-Sawaf et al. 2022].

\*TTNT wurde definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Beginn der Zweitlinientherapie bzw. Todeszeitpunkt vor Zweitlinientherapie.

Clb-G: Chlorambucil plus Obinutuzumab; KI: Konfidenzintervall; NE: nicht erreicht; TTNT: Zeitraum bis zur benötigten Folgetherapie (Time To Next Treatment); Ven-G: Venetoclax plus Obinutuzumab

### 6.1.4 GLOW-STUDIE (I+V VS. CLB-G, ZEITLICH FIXIERTE THERAPIEDAUER: 15 MONATE)

Die Phase-III-Studie GLOW vergleicht die zielgerichtete Therapie mit I+V mit der CIT mit Clb-G bei Patienten mit nicht vorbehandelter CLL/SLL. Das hier verwendete Behandlungsschema von I+V hat eine Gesamtdauer von 15 Zyklen mit zunächst drei Zyklen Ibrutinib-Monotherapie, gefolgt von zwölf Zyklen Kombinationstherapie. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 27,7 Monaten war das PFS nach I+V signifikant länger als nach Standard-CIT mit sechs Zyklen Clb-G (me-

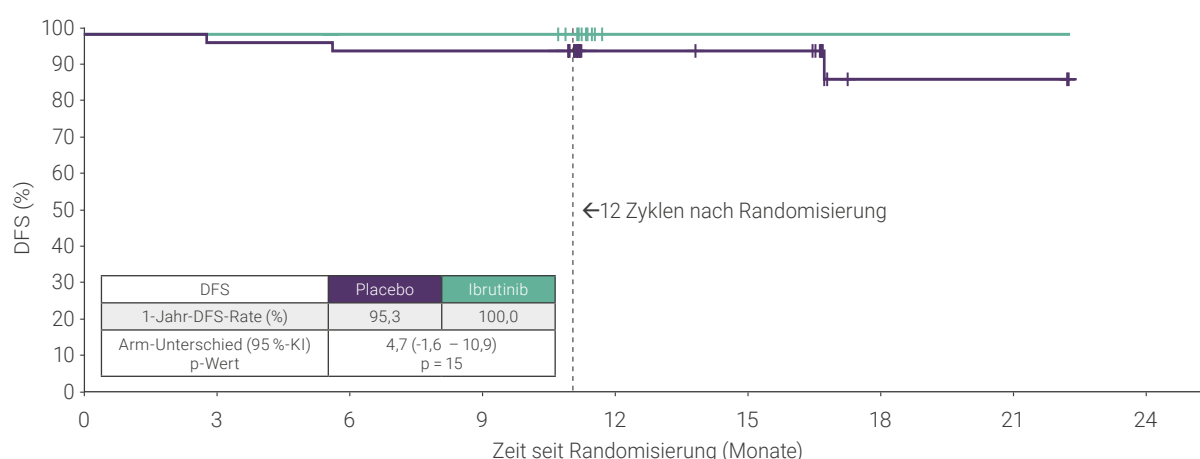
dianes PFS: nicht erreicht vs. 21,0 Monate) und nach einem verlängerten Follow-up betrug das geschätzte 30-Monats-PFS mit I+V 80,5 % im Vergleich zu 35,8 % mit Clb-G. Zudem zeigte sich nach I+V ein tieferes Ansprechen mit einer höheren CR-Rate (38,7 % vs. 11,4 %) sowie einer höheren uMRD-Rate im Knochenmark (51,9 % vs. 17,1 %) [Kater et al. 2022b]. Basierend u. a. auf den Daten dieser Studie wurde die Behandlung mit I+V als zusätzliche Therapieoption bei unbehandelten CLL-Patienten von der Europäischen Kommission im August 2022 zugelassen [EC 2022].

## 6.2 AUSGEWÄHLTE STUDIEN MIT MRD-BASIERTER THERAPIEBEENDIGUNG (ZU FESTEN ZEITPUNKTEN ODER ZEITLICH FLEXIBEL; MRD-GUIDED)

### 6.2.1 CAPTIVATE-STUDIE BEHANDLUNGSARM 2 (I+V, UMRD-BASIERTE THERAPIEBEENDIGUNG)

Die CAPTIVATE-Studie für Patienten mit therapie-naiver CLL beinhaltet neben einer I+V-Therapie über 15 Monate (*Fixed Duration*) auch einen Versuchsarm, in dem

in Abhängigkeit von der MRD-Testung nach 15 Monaten Behandlung mit I+V die Therapie mit Ibrutinib fortgesetzt wurde. Patienten, die unter I+V eine uMRD erreicht hatten, wurden randomisiert zwischen einer kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie oder Placebo. Der primäre Endpunkt ist das einjährige krankheitsfreie Überleben (DFS; *Disease-Free Survival*) nach dieser Randomisierung. Die kürzlich publizierte Ergebnisse dieser Teilstudie konnten keine Unterschiede beim einjährigen DFS zwischen Placebo- und Ibrutinib-Gruppe bei Patienten mit bestätigter uMRD nach initialer Therapie mit I+V feststellen (Abbildung 4) [Wierda et al. 2021].



Risiko:	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Placebo	43	42	41	41	22	21	3	3	0
Ibrutinib	43	43	42	42	25	23	5	5	0

**Patienten wurden nach 12 Behandlungszyklen mit der Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax randomisiert**

**Abbildung 4:** Krankheitsfreies Überleben nach zeitlich begrenzter Therapie mit I+V und fortführender Behandlung mit Ibrutinib-Monotherapie vs. Placebo; modifiziert nach [Wierda et al. 2021].

DFS: krankheitsfreies Überleben (*Disease-Free Survival*); I+V: Ibrutinib plus Venetoclax; KI: Konfidenzintervall

### 6.2.2 FLAIR-STUDIE (I+V, MRD-BASIERTE ZEITLICH FLEXIBLE THERAPIEBEENDIGUNG)

Die Phase-III-Studie FLAIR untersucht bei fitten, therapie-naiven Patienten ohne del(17p)/TP53-Mutation ebenfalls die zeitlich limitierte Behandlung mit der Kombination I+V und vergleicht diese mit der kontinuierlichen Ibrutinib-Monotherapie. Die Dauer der I+V-Therapie wird mittels MRD-Analysen gesteuert, die minimale und die maximale Therapiedauer betragen zwei bzw. sechs Jahre und die Therapie soll nach dem doppelten Zeitraum beendet werden, der benötigt wurde, um eine uMRD zu erreichen (z. B. Therapieende nach 24 Monaten bei uMRD zu Monat 12). Die beim EHA-Kongress 2022 präsentierte Interimsanalyse der ersten 274 Patienten mit MRD-Ergebnissen nach

neun bzw. 24 Monaten Behandlung mit I+V zeigte, dass nach neun Monaten 41,2 % der Patienten eine uMRD im peripheren Blut und 36,0 % im Knochenmark erreicht hatten. Nach weiteren 15 Monaten Behandlung mit I+V stiegen diese Werte auf 71,3 % bzw. 65,4 %, woraufhin 42,6 % der Teilnehmer die Therapie mit I+V bereits nach zwei Jahren beenden konnten. Im Ibrutinib-Arm wurde hingegen keine uMRD erreicht [Hillmen et al. 2022].

Die Analyse der Ansprechraten zeigte nach neun Monaten eine vergleichbare Gesamtansprechraten in beiden Versuchsarmen. Komplette Remissionen konnten nach neun Monaten jedoch deutlich häufiger im I+V-Arm nachgewiesen werden (59,6 % vs. 8 %).

### 6.2.3 CLARITY-STUDIE (I+V, MRD-BASIERTE ZEITLICH FLEXIBLE THERAPIEBEENDIGUNG)

Die CLARITY-Studie testet bei Patienten mit rezidivierter CLL ebenfalls die Kombination I+V, allerdings hier mit einer auf dem individuellen Ansprechen beruhenden, MRD-gesteuerten Therapiedauer. Dazu wurde die MRD zu Monat 8, 14 und 26 in peripherem Blut und Knochenmark bestimmt und bei Erreichen einer uMRD zu einem fest definierten Zeitpunkt beendet. So wurde bei einer dokumentierten uMRD in Monat 8 die Therapie in Monat 14 gestoppt, bei einer uMRD in Monat 14 und/oder Monat 26 hingegen in Monat 26. Bei Nicht-Erreichen

einer uMRD bis zu diesem Zeitpunkt sollte Venetoclax beendet und Ibrutinib als Monotherapie dauerhaft bis zum Fortschreiten der Erkrankung fortgesetzt werden.

Knapp die Hälfte der Patienten mit rezidivierter/refraktärer CLL erreichten nach 26 Monaten eine uMRD (24 von 50: 48 %) und das Ansprechen scheint auch nach der Therapiebeendigung anzuhalten. Teilnehmer, die zu Monat 12 der Behandlung mit I+V keine uMRD erreichten, zeigten in der Regel unter fortgesetzter Therapie eine stabile oder teils auch langsam abnehmende MRD-Last [Hillmen et al. 2020].

**Tabelle 1:** Aktuelle klinische Studien zu zeitlich begrenzten Kombinationstherapien mit zielgerichteten Wirkstoffen bei Patienten mit CLL: Darstellung der experimentellen Versuchsarme (zugehörige Vergleichsarme sind nicht dargestellt). Die dargestellten Studien unterscheiden sich hinsichtlich Patientenkollektiv und Studiendesign. Die Tabelle dient daher lediglich der Übersicht und nicht dem Vergleich der verschiedenen Studien untereinander.

1L: Erstlinientherapie; CLL: chronische lymphatische Leukämie; CR: Komplettremissionsrate; G: Obinutuzumab; Ibr: Ibrutinib; M: Monat; MRD: minimale Resterkrankung; NR: ohne Angabe; ORR: Gesamtansprechrate; Pcb: Placebo; PFS: progressionsfreies Überleben; R/R: refraktär/rezidiert; REF: Referenz; R: Rituximab; uMRD: nicht detektierbare residuelle Erkrankung; uMRD-PB: nicht detektierbare residuelle Erkrankung im peripheren Blut; Ven: Venetoclax; Zan: Zanubrutinib.

Studiename (Studien-ID)	Patienten (Therapielinie)	Wirkstoffe	Studienstart	Relevantes Therapieregime (Monate)		ORR (Follow-up)	CR (Follow-up)	PFS (Follow-up)	% uMRD-PB (Follow-up)	REF
				0	12 24					
<b>Studien mit zeitlich fixierter Therapiedauer</b>										
MURANO (NCT02005471)	194 (R/R)	Ven-R	März 2014	Ven M0 bis M24 Rituximab		93 % (M24)	27 % (M24)	51 % (M60)	64 % (M24)	[Kater et al. 2020a]
CLL14 (NCT02242942)	212 (1L)	Ven-G	Dez 2014	Ven M0 bis M12 Obinutuzumab		85 % (M15)	50 % (M15)	63 % (M60)	76 % (M15)	[Al-Sawaf et al. 2022]
OHIO-STATE (NCT02427451)	50 (1L [25] + R/R [25])	Ibr + Ven-G	Aug 2015	Ibr M2 bis M14 Ven M3 bis M14 Obinutuzumab		84 – 88 % (M36)	28 % (M36)	95 % (M36)	44 – 56 % (M36)	[Rogers et al. 2020]
CAPTIVATE FTD-Kohorte (NCT02910583)	159 (1L)	Ibr + Ven	Sept 2016	Ibr M0 bis M15 Ven M3 bis M15		96 % (M24)	55 % (M24)	95 % (M24)	77 % (M24)	[Tam et al. 2022a]
CLL13/GAIA (NCT02950051)	231 (1L)	Ibr + Ven-G	Dez 2016	Ibr M0 bis M12 Ven M0 bis M12 Obinutuzumab		94 % (M15)	62 % (M15)	91 % (M36)	92 % (M15)	[Eichhorst et al. 2022, Eichhorst et al. 2021]
				Ven M0 bis M12 Rituximab		93 % (M15)	49 % (M15)	81 % (M36)	57 % (M15)	
				Ven M0 bis M12 Obinutuzumab		96 % (M15)	67 % (M15)	88 % (M36)	86,5 % (M15)	
GLOW (NCT03462719)	106, nicht fit (1L)	Ibr + Ven	Apr 2018	Ibr M0 bis M15 Ven M3 bis M15		87 % (M24)	39 % (M24)	84 % (M24)	55 % (M24)	[Kater et al. 2022b]
<b>Studien mit MRD-basierter Steuerung der Therapiebeendigung</b>										
CLARITY (ISRCTN13751862)	50 (R/R)	Ibr + Ven	Mai 2016	Ibr M0 bis MX nach uMRD uMRD an M8,14,26 Ven M2 bis MX nach uMRD uMRD an M8,14,26		91 % (M26)	37 % (M38)	NR	48 % (M26)	[Hillmen et al. 2020]
CAPTIVATE MRD-Kohorte (NCT02910583)	164 (1L)	Ibr + Ven	Sept 2016	Ibr M0 bis M15 uMRD n = 43: Ibr Ven M3 bis M15 uMRD n = 43: Pcb		NR	NR	Pcb: 95 % (M27)	75 % (M15)	[Wierda et al. 2021]
VISION (NCT03226301)	225 (R/R)	Ibr + Ven	Juni 2017	Ibr M0 bis M15 Stopp bei uMRD Ven M3 bis M15		82 % (M15)	50 % (M15)	98 % (M27)	35 % (M15)	[Kater et al. 2022a]
FLAIR (ISRCTN01844152)	274 (1L)	Ibr + Ven	Jul 2017	Ibr M0 bis min. M24 Therapiedauer: doppelte Zeit bis uMRD Ven M0 bis min. M24		88 % (M9)	60 % (M9)	NR	71 % (M24)	[Hillmen et al. 2022]
SEQUOIA Kohorte 3 (NCT03336333)	80 (1L)	Zan + Ven	Nov 2017	Zan M0 bis M15 Weiterführung bis uMRD Ven M3 bis M15		97 % (M3)	NR	NR	NR	[Tedeschi et al. 2021]

## 7 FAZIT/AUSBLICK

Durch die vielfältigen verfügbaren Behandlungsoptionen hat sich die CLL-Therapie deutlich verbessert. Allerdings sind die Therapieentscheidungen komplizierter geworden: Neben bestimmten Risikofaktoren der CLL (del[17p]/TP53-Mutation, IGHV-Status und komplexer Karyotyp) müssen Begleiterkrankungen und Komedikation der Patienten sowie eventuelle Vortherapien berücksichtigt werden. Zudem existieren grundlegend unterschiedliche Behandlungsstrategien: Dauertherapien mit einem BTK-Inhibitor (ggf. kombiniert mit einem Anti-CD20-Antikörper) verfolgen das Ziel einer anhaltenden Krankheitskontrolle, wohingegen mit zeitlich begrenzten Therapieansätzen unter Verwendung von Venetoclax-haltigen Wirkstoffkombinationen eine möglichst tiefe anhaltende Remission erreicht werden soll. Bei der Wahl zwischen Dauertherapien und zeitlich limitierten Behandlungen spielt v. a. die Patientenpräferenz eine wichtige Rolle. Dabei verspricht eine zeitlich limitierte Therapie ein geringeres Risiko für kumulative Toxizitäten und Medikamenteninteraktionen, die Behandlung ist dafür aber in der

Regel intensiver. Zusätzlich sprechen Erwägungen bzgl. eines ggf. geringeren Risikos einer Resistenzentwicklung, der Option einer Therapiewiederholung und eines besser funktionierenden Immunsystems inkl. Ansprechen auf notwendige Impfungen für zeitlich limitierte Behandlungsstrategien. Seit August 2022 ist zudem die zeitlich begrenzte Therapie mit Ibrutinib und Venetoclax zur Behandlung von Patienten mit nicht vorbehandelter CLL zugelassen. Die fast voll rekrutierte CLL17-Studie adressiert den Vergleich dieser unterschiedlichen therapeutischen Strategien [ClinicalTrials.gov 2020].

Die bisher zugelassenen zeitlich begrenzten Behandlungen haben eine fest definierte zeitliche Dauer, künftig könnte die Therapiedauer auch durch MRD-Messungen gesteuert werden. Diesbezüglich laufen zurzeit zahlreiche Studien mit unterschiedlichen Strategien, die eine Individualisierung der Behandlungsdauer anstreben, um eine ausreichende, aber nicht unnötig lange Therapie zu ermöglichen.



## 8 LITERATUR

- Ahn IE**, Tian X, Wiestner A. Ibrutinib for chronic lymphocytic leukemia with *TP53* alterations. *New England Journal of Medicine* 2020;383(5):498 – 500
- Ahn IE**, Underbayev C, Albitar A, et al. Clonal evolution leading to ibrutinib resistance in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2017;129(11):1469 – 79
- Al-Sawaf O**, Zhang C, Robrecht S, et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 5-year results of the randomized CLL14 study. *HemaSphere* 2022;6:49 – 50
- Al-Sawaf O**, Zhang C, Tandon M, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(9):1188 – 200
- Babcock ZR**, Kogut SJ, Vyas A. Association between polypharmacy and health-related quality of life among cancer survivors in the United States. *Journal of Cancer Survivorship* 2020;14(1):89 – 99
- Bagacean C**, Letestu R, Al-Nawakil C, et al. Humoral response to mRNA anti-COVID-19 vaccines BNT162b2 and mRNA-1273 in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Advances* 2022;6(1):207 – 11
- Baliakas P**, Moysiadis T, Hadzidimitriou A, et al. Tailored approaches grounded on immunogenetic features for refined prognostication in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2019;104(2):360 – 9
- Barr PM**, Owen C, Robak T, et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 2022;6(11):3440 – 50
- Benjamini O**, Rokach L, Itchaki G, et al. Safety and efficacy of the BNT162b mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2022;107(3):625 – 34
- Binet JL**, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981;48(1):198 – 206
- Blombery P**, Anderson MA, Gong JN, et al. Acquisition of the recurrent Gly101Val mutation in *BCL2* confers resistance to venetoclax in patients with progressive chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Discov* 2019;9(3):342 – 53
- Böttcher S**, Ritgen M, Fischer K, et al. Minimal residual disease quantification is an independent predictor of progression-free and overall survival in chronic lymphocytic leukemia: a multivariate analysis from the randomized GCLLSG CLL8 trial. *J Clin Oncol* 2012;30(9):980 – 8
- Burger JA**, Barr PM, Robak T, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia* 2020;34(3):787 – 98
- Burger JA**, Robak T, Demirkan F, et al. Up to 6.5 years (median 4 years) of follow-up of first-line ibrutinib in patients with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma and high-risk genomic features: integrated analysis of two phase 3 studies. *Leuk Lymphoma* 2022;63(6):1375 – 86
- Burger JA**, Tedeschi A, Barr PM, et al. Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2015;373(25):2425 – 37
- Byrd JC**, Brown JR, O'Brien S, et al. Ibrutinib versus ofatumumab in previously treated chronic lymphoid leukemia. *N Engl J Med* 2014;371(3):213 – 23
- Byrd JC**, Hillmen P, O'Brien S, et al. Long-term follow-up of the RESONATE phase 3 trial of ibrutinib vs ofatumumab. *Blood* 2019;133(19):2031 – 42
- Cervantes-Gomez F**, Lamothe B, Woyach JA, et al. Pharmacological and protein profiling suggests venetoclax (ABT-199) as optimal partner with ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res* 2015;21(16):3705 – 15
- ClinicalTrials.gov**. Ibrutinib monotherapy versus fixed-duration venetoclax plus obinutuzumab versus fixed-duration ibrutinib plus venetoclax in patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) (CLL17). 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04608318>, abgerufen am: 13.07.2022
- Cramer P**, Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia-what do we need to know? *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8(1):38 – 47
- Damle RN**, Wasil T, Fais F, et al. Ig V gene mutation status and CD38 expression as novel prognostic indicators in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94(6):1840 – 7
- Dickerson T**, Wiczer T, Waller A, et al. Hypertension and incident cardiovascular events following ibrutinib initiation. *Blood* 2019;134(22):1919 – 28
- Dimier N**, Delmar P, Ward C, et al. A model for predicting effect of treatment on progression-free survival using MRD as a surrogate end point in CLL. *Blood* 2018;131(9):955 – 62
- Douglas AP**, Trubiano JA, Barr I, et al. Ibrutinib may impair serological responses to influenza vaccination. *Haematologica* 2017;102(10):e397 – e9
- EC**. Imbruvica®: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2022. [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h945.htm#mod\\_download](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h945.htm#mod_download), abgerufen am: 15.08.2022
- Eichhorst B**, Fink AM, Bahlo J, et al. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):928 – 42
- Eichhorst B**, Niemann C, Kater A. Time-limited venetoclax-obinutuzumab +/- ibrutinib is superior to chemoimmunotherapy in frontline chronic lymphocytic leukemia (CLL): PFS co-primary endpoint of the randomized phase 3 GAIA/CLL13 trial. Presented at: 2022 EHA Congress. June 9-17, 2022; Vienna, Austria. Abstract LB2365. 2022
- Eichhorst B**, Niemann C, Kater AP, et al. A randomized phase III study of venetoclax-based time-limited combination treatments (RVE, GVE, GIVE) vs standard chemoimmunotherapy (CIT: FCR/BR) in frontline chronic lymphocytic leukemia (CLL) of fit patients: first co-primary endpoint analysis of the international intergroup GAIA (CLL13) trial. *Blood* 2021;138(Supplement 1):71
- EMA**. Calquence®: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/calquence-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 22.04.2022
- EMA**. Venclyxto®: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. 2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclyxto-epar-product-information_de.pdf), abgerufen am: 22.04.2022
- Fischer K**, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2019;380(23):2225 – 36

- Fischer K**, Bahlo J, Fink AM, et al. Long-term remissions after FCR chemoimmunotherapy in previously untreated patients with CLL: updated results of the CLL8 trial. *Blood* 2016;127(2):208 – 15
- Fischer K**, Cramer P, Busch R, et al. Bendamustine in combination with rituximab for previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia: a multicenter phase II trial of the German Chronic Lymphocytic Leukemia Study Group. *J Clin Oncol* 2012;30(26):3209 – 16
- Flinn IW**, Hillmen P, Montillo M, et al. The phase 3 DUO trial: duvelisib vs ofatumumab in relapsed and refractory CLL/SLL. *Blood* 2018;132(23):2446 – 55
- Furman RR**, Sharman JP, Coutre SE, et al. Idelalisib and rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine* 2014;370(11):997 – 1007
- Goede V**, Fischer K, Busch R, et al. Obinutuzumab plus chlorambucil in patients with CLL and coexisting conditions. *N Engl J Med* 2014;370(12):1101 – 10
- Hallek M**, Cheson BD, Catovsky D, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. *Blood* 2018;131(25):2745 – 60
- Hallek M**, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376(9747):1164 – 74
- Hamblin TJ**, Orchard JA, Ibbotson RE, et al. CD38 expression and immunoglobulin variable region mutations are independent prognostic variables in chronic lymphocytic leukemia, but CD38 expression may vary during the course of the disease. *Blood* 2002;99(3):1023 – 9
- Harrup RA**, Owen C, D'Rozario J, et al. Efficacy of subsequent novel targeted therapies, including repeated venetoclax-rituximab (VenR), in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) previously treated with fixed-duration VenR in the murano study. *Blood* 2020;136(Supplement 1):44 – 5
- Herishanu Y**, Avivi I, Aharon A, et al. Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2021a;137(23):3165 – 73
- Herishanu Y**, Rahav G, Levi S, et al. Efficacy of a third BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine dose in patients with CLL who failed standard two-dose vaccination. *Blood* 2021b; 10.1182/blood.2021014085
- Hillmen P**, Boucher RH, Webster N, et al. Continued long term responses to ibrutinib + venetoclax treatment for relapsed/refractory CLL in the Blood Cancer UK TAP CLARITY trial. *Blood* 2020;136:17 – 8
- Hillmen P**, Pitchford A, Bloor A, et al. The combination of ibrutinib plus venetoclax results in a high rate of MRD negativity in previously untreated CLL: the results of the planned interim analysis of the phase III NCRI FLAIR trial. *HemaSphere* 2022;6:46 – 7
- Kadri S**, Lee J, Fitzpatrick C, et al. Clonal evolution underlying leukemia progression and Richter transformation in patients with ibrutinib-relapsed CLL. *Blood Advances* 2017;1(12):715 – 27
- Kater AP**, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Five-year analysis of MURANO study demonstrates enduring undetectable minimal residual disease in a subset of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia patients following fixed-duration venetoclax-rituximab therapy. *Blood* 2020a;136:19 – 21
- Kater AP**, Levin M-D, Dubois J, et al. Minimal residual disease-guided stop and start of venetoclax plus ibrutinib for patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia (HOVON141/VISION): primary analysis of an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2022a;23(6):818 – 28
- Kater AP**, Owen C, Moreno C, et al. Fixed-duration ibrutinib-venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia and comorbidities. *NEJM Evidence* 2022b;1(7):EVIDo2200006
- Kater AP**, Seymour JF, Hillmen P, et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. *J Clin Oncol* 2019;37(4):269 – 77
- Kater AP**, Wu JQ, Kipps T, et al. Venetoclax plus rituximab in relapsed chronic lymphocytic leukemia: 4-year results and evaluation of impact of genomic complexity and gene mutations from the MURANO phase III study. *J Clin Oncol* 2020b;38(34):4042 – 54
- Keating MJ**, O'Brien S, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23(18):4079 – 88
- Koffman B**. Poster presented at XIX International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia 2021. *Leukemia & Lymphoma* 2021;62(sup1):S1 – S191
- Kovacs G**, Robrecht S, Fink AM, et al. Minimal residual disease assessment improves prediction of outcome in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) who achieve partial response: comprehensive analysis of two phase III studies of the German CLL Study Group. *J Clin Oncol* 2016;34(31):3758 – 65
- Kröber A**, Seiler T, Benner A, et al. V(H) mutation status, CD38 expression level, genomic aberrations, and survival in chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2002;100(4):1410 – 6
- Laws HJ**, Baumann U, Bogdan C, et al. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2020;63(5):588 – 644
- Mato AR**, Nabhan C, Thompson MC, et al. Toxicities and outcomes of 616 ibrutinib-treated patients in the United States: a real-world analysis. *Haematologica* 2018;103(5):874 – 9
- Mato AR**, Pagel JM, Coombs CC, et al. Pirtobrutinib, a next generation, highly selective, non-covalent BTK inhibitor in previously treated CLL/SLL: updated results from the phase 1/2 BRUIN Study. *Blood* 2021;138:391
- Mauro FR**, Giannarelli D, Galluzzo CM, et al. Response to the conjugate pneumococcal vaccine (PCV13) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leukemia* 2021;35(3):737 – 46
- McGranahan N**, Swanton C. Clonal heterogeneity and tumor evolution: past, present, and the future. *Cell* 2017;168(4):613 – 28
- Munir T**, Brown JR, O'Brien S, et al. Final analysis from RESONATE: up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol* 2019;94(12):1353 – 63
- Pasina L**, Brucato AL, Falcone C, et al. Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy. *Drugs Aging* 2014;31(4):283 – 9
- Pleyer C**, Ali MA, Cohen JI, et al. Effect of Bruton tyrosine kinase inhibitor on efficacy of adjuvanted recombinant hepatitis B and zoster vaccines. *Blood* 2021;137(2):185 – 9
- Rai KR**, Sawitsky A, Cronkite EP, et al. Clinical staging of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1975;46(2):219 – 34
- Rigolin GM**, Cavallari M, Quaglia FM, et al. In CLL, comorbidities and the complex karyotype are associated with an inferior outcome independently of CLL-IPI. *Blood* 2017;129(26):3495 – 8

- Roberts AW**, Davids MS, Pagel JM, et al. Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2016;374(4):311 – 22
- Rogers KA**, Huang Y, Ruppert AS, et al. Phase II study of combination obinutuzumab, ibrutinib, and venetoclax in treatment-naïve and relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2020;38(31):3626 – 37
- Seymour JF**, Byrd JC, Hillmen P, et al. Characterization of Bruton tyrosine kinase inhibitor (BTKi)-related adverse events in a head-to-head trial of acalabrutinib versus ibrutinib in previously treated chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood* 2021a;138:3721
- Seymour JF**, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. Venetoclax-rituximab in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378(12):1107 – 20
- Seymour JF**, Wu JQ, Popovic R, et al. Assessment of the clonal dynamics of acquired mutations in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia treated in the randomized phase 3 MURANO trial supports venetoclax-rituximab fixed-duration combination treatment. *Blood* 2021b;138(Supplement 1):1548
- Sharman JP**, Egyed M, Jurczak W, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10232):1278 – 91
- Skånland SS**, Mato AR. Overcoming resistance to targeted therapies in chronic lymphocytic leukemia. *Blood Adv* 2021;5(1):334 – 43
- Stilgenbauer S**, Schnaiter A, Paschka P, et al. Gene mutations and treatment outcome in chronic lymphocytic leukemia: results from the CLL8 trial. *Blood* 2014;123(21):3247 – 54
- Sun C**, Gao J, Couzens L, et al. Seasonal influenza vaccination in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib. *JAMA Oncology* 2016;2(12):1656 – 7
- Swerdlow SHCE**, Campo E, Pileri S, et al. WHO classification of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. 2017
- Tam CS**, Allan JN, Siddiqi T, et al. Fixed-duration ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of CLL: primary analysis of the CAPTIVATE FD cohort. *Blood* 2022a;139(22):3278 – 89
- Tam CS**, Dimopoulos M, Garcia-Sanz R, et al. Pooled safety analysis of zanubrutinib monotherapy in patients with B-cell malignancies. *Blood Advances* 2022b;6(4):1296 – 308
- Tam CS**, O'Brien S, Plunkett W, et al. Long-term results of first salvage treatment in CLL patients treated initially with FCR (fludarabine, cyclophosphamide, rituximab). *Blood* 2014;124(20):3059 – 64
- Tambaro FP**, Wierda WG. Tumour lysis syndrome in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with BCL-2 inhibitors: risk factors, prophylaxis, and treatment recommendations. *Lancet Haematol* 2020;7(2):e168 – e76
- Tausch E**, Close W, Dolnik A, et al. Venetoclax resistance and acquired BCL2 mutations in chronic lymphocytic leukemia. *Haematologica* 2019;104(9):e434 – e7
- Tausch E**, Schneider C, Yosifov D, et al. Genetic markers and outcome with front line obinutuzumab plus either chlorambucil or venetoclax - updated analysis of the CLL14 trial. *Hematological Oncology* 2021;39(S2)
- Tedeschi A**, Ferrant E, Flinn IW, et al. Zanubrutinib in combination with venetoclax for patients with treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma with del(17p): early results from arm D of the SEQUOIA trial. *Blood* 2021;138(Supplement 1):67
- Thompson PA**, Tam CS, O'Brien SM, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab treatment achieves long-term disease-free survival in *IgHV*-mutated chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 2016;127(3):303 – 9
- Wen T**, Wang J, Shi Y, et al. Inhibitors targeting Bruton's tyrosine kinase in cancers: drug development advances. *Leukemia* 2021;35(2):312 – 32
- Wendtner CM**, Dreger P, Eichhorst B, et al. Onkopedia Leitlinie: Chronische Lymphatische Leukämie (CLL). 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 28.09.2022
- Wierda WG**, Allan JN, Siddiqi T, et al. Ibrutinib plus venetoclax for first-line treatment of chronic lymphocytic leukemia: primary analysis results from the minimal residual disease cohort of the randomized phase II CAPTIVATE study. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39(34):3853 – 65
- Wierda WG**, Byrd JC, Abramson JS, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(2):185 – 217
- Woyach J**, Huang Y, Rogers K, et al. Resistance to acalabrutinib in CLL is mediated primarily by BTK mutations. *Blood* 2019;134(Supplement\_1):504
- Woyach JA**, Ruppert AS, Guinn D, et al. BTKC481S-mediated resistance to ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35(13):1437 – 43



[https://  
cmemedipoint.de/  
onkologie/  
cll-therapien/](https://cmemedipoint.de/onkologie/cll-therapien/)

## LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

### 1 Welche Aussage zur chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) ist **falsch**?

- a) Die Krankheit äußert sich in einer Lymphadenopathie, Spleno- und/oder Hepatomegalie sowie in einer teils sehr ausgeprägten Lymphozytose.
- b) Die CLL ist die häufigste Leukämieform der westlichen Länder.
- c) Die klinischen *Staging*-Systeme nach Binet und Rai erlauben keine auf den individuellen Patienten bezogene Prognoseabschätzung.
- d) Ein wichtiger Prognosefaktor ist das Vorliegen einer Deletion des kurzen Arms des Chromosoms 17 (del[17p]) bzw. die Mutation des auf diesem Arm liegenden Tumorsuppressorgens *TP53*.
- e) Die Bestimmung des Karyotyps der CLL-Zellen spielt bei der Therapieentscheidung keine Rolle.

### 2 Welche Aussage zu den verfügbaren Therapieoptionen bei der CLL ist **richtig**?

- a) Die durch Zunahme von Checkpoint-Inhibitoren (z. B. Nivolumab) zur Chemotherapie entstandene Chemoimmuntherapie ist seit Anfang der 2000er-Jahre der Goldstandard bei der CLL-Behandlung.
- b) Im Rahmen der CLL ist der T-Zell-Rezeptor-Signalweg pathologisch aktiviert, wodurch Zellüberleben, Adhäsion und Migration der entarteten T-Zellen übermäßig gefördert wird.
- c) Ibrutinib ist ein subkutan injizierter Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) im Signalweg des T-Zell-Rezeptors.
- d) Venetoclax ist ein oraler Inhibitor des anti-apoptischen Proteins BCL-XL.
- e) Acalabrutinib ist ein zugelassener kovalenter BTK-Inhibitor, der im Vergleich zu Ibrutinib eine höhere Selektivität aufweist.

### 3 Welche Aussage zu Therapieempfehlungen bei der Behandlung der CLL ist **falsch**?

- a) Patienten mit mindestens einem ungünstigen Risikofaktor sollten entweder eine zeitlich begrenzte Therapie mit Venetoclax plus Obinutuzumab (Ven-G) oder eine Dauertherapie mit einem BTK-Inhibitor, ggf. ergänzt um einen Anti-CD20-Antikörper, erhalten.
- b) Für Patienten mit Mutation des Gens der schweren Kette des Immunglobulins (*IGHV*) ohne del(17p)/*TP53*-Mutation oder komplexem Karyotyp ist neben zielgerichteten Therapieoptionen weiterhin auch die Chemoimmuntherapie als eine Therapieoption empfohlen.
- c) Bei der Therapieentscheidung muss stets eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung zwischen den unterschiedlichen verfügbaren Behandlungsoptionen und möglichen Nebenwirkungen erfolgen.
- d) In der Rezidivsituation müssen bei der Therapieentscheidung gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie die Risikofaktoren del(17p)/*TP53*-Mutation, komplexer Karyotyp sowie der *IGHV*-Mutationsstatus nicht berücksichtigt werden.
- e) Bei rezidivierten Patienten, die noch keine zielgerichtete Substanz erhalten haben, sollte im Falle einer kurzen Remission eine zielgerichtete Therapie (BTK-Inhibitor oder Ven-R) erfolgen.

### 4 Wie hoch ist laut einer Auswertung von *Real-World*-Daten der Anteil der **toxizitätsbedingten Therapieabbrüche** bei Dauerbehandlung mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib?

- a) 3 %
- b) 17 %
- c) 26 %
- d) 41 %
- e) 53 %

**5 Welche Aussage zu Toxizitäten bei Behandlung mit Venetoclax ist richtig?**

- a) Bei der Behandlung mit Venetoclax kommt es häufig zu einem klinisch relevanten Anstieg des Blutdrucks mit einem erhöhten Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse.
- b) Die Gabe von Venetoclax führt, unabhängig von der Tumormasse bei Therapiebeginn, bei allen Patienten zu einem Tumor-Lyse-Syndrom.
- c) Die Behandlung mit Venetoclax kann in der Regel mit der empfohlenen Höchstdosis gestartet werden.
- d) Kumulative und im späteren Behandlungsverlauf auftretende Nebenwirkungen sind bei einer Behandlung mit Venetoclax häufig.
- e) Im Falle einer zeitlich begrenzten Therapie sind behandlungsassoziierte Toxizitäten nach Therapieende selten zu beobachten bzw. klingen in der Regel ab.

**6 Welche Aussage zur Entstehung von Resistenzen gegenüber zielgerichteten Wirkstoffen ist falsch?**

- a) Bei einer Dauertherapie ist das Risiko für eine Resistenzentwicklung gegen den Wirkstoff niedriger als bei einer zeitlich limitierten Therapie.
- b) In Studien, die Patienten mit rezidivierter CLL während einer Dauertherapie mit BTK-Inhibitoren untersuchten, konnten bei 50 – 80 % der Teilnehmer *BTK*-Mutationen festgestellt werden.
- c) Im Kontext einer dauerhaften Venetoclax-Monotherapie konnte bei einem Teil der unter Behandlung rezidivierten Patienten *BCL-2*-Mutationen nachgewiesen werden.
- d) Bei keinem der Patienten, die im Rahmen der CLL14-Studie eine auf zwölf Monate begrenzte Therapie mit Ven-G erhielten und später ein Rezidiv entwickelten, konnte eine *BCL-2*-Mutation detektiert werden.
- e) Bei einer Analyse von rezidivierten Patienten, welche zuvor eine zeitlich begrenzte Therapie mit Ibrutinib und Venetoclax erhalten hatten, wurden keine Mutationen in *BTK* oder *BCL-2* identifiziert.

**7 Wie viel Prozent der Patienten sprachen nach zeitlich begrenzter Behandlung mit Venetoclax plus Rituximab im Rahmen der MURANO-Studie nach einer therapiefreien Zeit auf Ibrutinib an?**

- a) 100 %
- b) 72 %
- c) 56 %
- d) 24 %
- e) 13 %

**8 Welche CLL-Behandlungsoption wurde im Rahmen der CLL13/GAIA-Studie nicht untersucht?**

- a) Venetoclax plus Rituximab (Ven-R)
- b) Venetoclax plus Obinutuzumab (Ven-G)
- c) Ibrutinib plus Venetoclax plus Obinutuzumab (GIVe)
- d) Ibrutinib plus Venetoclax (I+V)
- e) Chemoimmuntherapie bestehend aus Fludarabin, Cyclophosphamid oder Bendamustin mit Rituximab (FCR oder BR)

**9 Basierend u. a. auf den Ergebnissen welcher Studie wurde im August 2022 die Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax als zusätzliche Therapieoption für unbehandelte CLL-Patienten zugelassen?**

- a) CLL13/GAIA
- b) CLARITY
- c) GLOW
- d) VISION
- e) FLAIR

**10 Welche Studie untersuchte nicht die zeitlich begrenzte Behandlung mit der Kombination aus Ibrutinib und Venetoclax?**

- a) CLL13/GAIA
- b) CLL14
- c) CAPTIVATE
- d) CLARITY
- e) FLAIR

## **IMPRESSUM**

AUTOR

**PD Dr. Paula Cramer**

Klinik I für Innere Medizin

Uniklinik Köln

INTERESSENKONFLIKTE

Forschungsförderung von AstraZeneca, Abbvie, BeiGene, F. Hoffman-LaRoche, Gilead, Janssen-Cilag und Novartis.

Honorare für Beratungs-, Vortrags- oder Lehrtätigkeit von AstraZeneca, Abbvie und BeiGene.

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Johannes Kühle & Stefanie Blindert

KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG mit insgesamt 16.589 € finanziert. Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf [www.cmemedipoint.de](http://www.cmemedipoint.de) online verfügbar.