

Auswahl und Optimierung der Behandlung bei MCL aus Sicht der Europäischen Union

Einleitung

In diesem Modul bietet Mats Jerkeman, MD, PhD, eine europäische Sichtweise des aktuellen Behandlungsalgorithmus, Leitlinien und evidenzbasierte Ansätze für die optimale Integration verfügbarer Behandlungen in die Behandlung von Patienten mit Mantelzell-Lymphom (MCL) unter sorgfältiger Berücksichtigung des Alters, des Fitnessniveaus, des Vorhandenseins von Hochrisikomerkmale, bereits bestehender Komorbiditäten und begleitender Medikation.

Die wichtigsten Punkte, die in diesem Modul besprochen werden, werden mit Miniaturbildern aus dem begleitenden herunterladbaren PowerPoint-Foliensatz veranschaulicht, den Sie [hier](#) finden oder durch Anklicken einer der Folienminiaturen neben dem Expertenkommentar herunterladen können.

Überblick über die aktuellen globalen Pflegestandards bei MCL

Hintergrund

MCL ist eine seltene Form des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL), die in Westeuropa 5 bis 7 % aller NHL ausmacht.^{1,2} In asiatischen Ländern ist sie weniger häufig. Obwohl das klinische Bild des MCL von indolenten bis hin zu sehr aggressiven Formen variiert, ist es meist aggressiv. Sie ist durch t(11;14) gekennzeichnet, was zu einer Überexpression von Cyclin D1 führt. Das mediane Alter bei der Diagnose liegt bei etwa 70 Jahren. Die Mehrzahl der Patienten mit MCL sind Männer, etwa 75 % bis 80 % der Patienten mit dieser Krankheit. Typischerweise wird MCL in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, in dem auch andere Organe wie das Knochenmark, der Gastrointestinaltrakt und die Milz betroffen sind. Oft spricht die Krankheit zunächst auf die Therapie an, doch in den meisten Fällen erleiden die Patienten mehrere Rückfälle. Gegenwärtig ist unklar, ob ein Patient mit MCL wirklich von der Krankheit geheilt werden kann.

MCL-Pathogenese

MCL geht von naiven B-Zellen aus, in denen eine Translokation von Cyclin D1 stattfindet. Die Zellen können sich dann zu einer In-situ-Mantelzellneoplasie entwickeln, wahrscheinlich in der Mantelzone des Keimzentrums.² Danach kann es zu einer somatischen Hypermutation kommen, die das Keimzentrum durchdringt und sich zum leukämischen, nicht nodalen Subtyp des MCL entwickelt. Häufiger kann die naive B-Zelle das Keimzentrum umgehen, zusätzliche genetische Aberrationen erwerben und sich zum häufigeren klassischen Subtyp des MCL entwickeln, der in der Regel zusätzlich zu einer extranodalen Erkrankung mit Beteiligung des Knochenmarks auch eine nodale Erkrankung aufweist. In der Folge können zusätzliche genetische Aberrationen wie TP53-Veränderungen und andere onkogene Anomalien auftreten und sich zu aggressiveren MCL-Subtypen mit blastoider oder pleomorpher Histologie entwickeln.

NCCN-Richtlinien: Diagnostische Abklärung bei MCL

Zu den wesentlichen diagnostischen Maßnahmen, um festzustellen, ob ein Patient an MCL leidet, gehört eine körperliche Untersuchung, bei der auf die peripheren Lymphknoten und den Waldeyer-Ring geachtet wird.³ Besonders wichtig ist die Bestimmung des kompletten Blutbildes mit Differenzialdiagnose, da viele Patienten eine Lymphozytose aufweisen. Die Bestimmung des Laktatdehydrogenase-Spiegels ist ein wichtiger prognostischer Faktor bei MCL, und die diagnostische Abklärung sollte radiologische Untersuchungen mittels PET/CT-Bildgebung mit Kontrastmittel umfassen. Ist dies nicht möglich, kann eine CT-Untersuchung des Halses, des Thorax und des Abdomens durchgeführt werden. In einigen Fällen, z. B. bei Patienten mit möglichem MCL in einem begrenzten Stadium, können eine Endoskopie und eine Knochenmarksbiopsie mit Aspirat durchgeführt werden, um das Vorhandensein einer lokal begrenzten Erkrankung zu bestätigen.

Risikofaktoren bei MCL

MCL ist eine biologisch heterogene Krankheit, und es gibt mehrere wichtige biologische Risikofaktoren, die auch für die Entscheidungsfindung bei der Behandlung entscheidend sind. Zu den Faktoren, die mit einem günstigen Ausgang assoziiert sind, gehören eine niedrige Proliferationsrate mit einer Ki-67-Expression von 10 % oder weniger und das Vorhandensein eines stabilen Karyotyps.⁴ Patientinnen mit hypermutiertem *IGHV* und SOX-11-Negativität haben eine bessere Prognose.

Ein wichtiger Risikofaktor ist das Vorhandensein einer nichtklassischen Histologie, insbesondere der blastoiden und pleomorphen MCL-Subtypen. Eine hohe Proliferationsrate mit einer Ki-67-Expression von mehr als 30 % ist ebenfalls ein schlechter prognostischer Faktor. Der vielleicht wichtigste Hochrisikofaktor, der mit einer schlechten Prognose verbunden ist, ist das Vorhandensein einer *TP53*-Mutation. Außerdem ist das Vorhandensein eines komplexen Karyotyps ein schlechter prognostischer Faktor für Patienten mit MCL. Obwohl sich die Behandlungsergebnisse für Patienten mit MCL in den letzten 2 Jahrzehnten erheblich verbessert haben, gibt es nach wie vor keine identifizierte heilende Behandlung für diese Krankheit.

Die wichtigste Wissenslücke besteht derzeit darin, herauszufinden, wie Patienten mit Hochrisikokrankheiten zu behandeln sind, insbesondere solche mit einer *TP53*-Mutation oder einer Überexpression des p53-Proteins, da es derzeit keine klare Lösung oder einen Konsens gibt. Erfreulicherweise haben wir mit der Einführung und Integration neuartiger Wirkstoffe und Ansätze in den Behandlungsalgorithmus erhebliche Verbesserungen gegenüber der herkömmlichen Standardbehandlung, der Immunchemotherapie, feststellen können.

Behandlungslandschaft in MCL

ESMO-Leitlinien für die klinische Praxis zur Erstbehandlung von MCL

Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (ESMO) für MCL stammen aus dem Jahr 2017.² Es wird erwartet, dass sowohl die ESMO als auch die European Hematology Association in Kürze neue Leitlinien für die klinische Praxis veröffentlichen werden. Derzeit wird die Behandlung von MCL in den Leitlinien nach der Eignung für eine Transplantation eingestuft. Für Patienten im Alter von 65 Jahren oder jünger, die für eine Transplantation in Frage kommen, wird eine Erstbehandlung mit einer dosisintensiven Immunchemotherapie einschließlich hochdosiertem Cytarabin, gefolgt von einer ASCT und einer Rituximab-Erhaltungstherapie als Erstlinientherapie empfohlen.

MCL ist eine Krankheit der älteren Menschen. Die Mehrzahl der Patienten ist älter als 65 Jahre und kommt für eine ASCT nicht in Frage. Für diese Patienten wird als Erstlinientherapie eine konventionelle Immunchemotherapie mit BR, Rituximab, Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison (R-CHOP), Bortezomib/Rituximab, Cyclophosphamid/Doxorubicin/Prednison (VR-CAP) oder R-BAC (Rituximab, Bendamustin/Cytarabin), gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie empfohlen.

Zu den geschwächten Patienten gehören solche, die nicht fit und gebrechlich sind und an mehreren Krankheiten leiden; bei diesen Patienten ist es unwahrscheinlich, dass sie eine Standard-Immunchemotherapie vertragen. Für diese Patientengruppe empfehlen die aktuellen ESMO-Leitlinien die Verabreichung von BR (dosisreduziert), Rituximab plus Chlorambucil oder R-CVP als Erstlinientherapie. Ich hoffe, dass sich diese Leitlinien in naher Zukunft ändern werden.

Von der EMA zugelassene kovalente BTK Inhibitoren bei R/R MCL

Es gibt eine Reihe neuartiger Wirkstoffe, die bei MCL in der Zweit- oder Zweitlinienbehandlung eingesetzt werden können. Zu den wichtigsten Wirkstoffklassen gehören die kovalenten BTK Inhibitoren. In dieser Medikamentenklasse gibt es in den USA 3 von der FDA zugelassene Wirkstoffe: Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib.⁵⁻⁷ In der Europäischen Union (EU) war Ibrutinib bis vor kurzem der einzige kovalente BTK Inhibitoren, der von der EMA für die Behandlung von Patienten mit MCL zugelassen war.⁸ Am 27. Februar 2025 gab der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMA eine positive Stellungnahme ab, in der er eine Änderung der

Zulassungsbedingungen für Acalabrutinib empfahl.⁹ Der CHMP nahm eine neue Indikation für Acalabrutinib an, die die Behandlung erwachsener Patienten mit R/R-MCL umfasst. Daher ist es möglich, dass Acalabrutinib bald für Patienten mit R/R MCL in der EU zugelassen wird. Die CHMP-Empfehlung ist eine Vorstufe zur eigentlichen EMA-Zulassung.

Bei Patienten mit R/R MCL, die in den zulassungsrelevanten Studien mit diesen kovalenten BTK Inhibitoren mindestens 1 vorherige Therapielinie erhalten hatten, lag die ORR bei 68 % mit Ibrutinib gegenüber 80 % mit Acalabrutinib.^{10,11} Die Rate des vollständigen Ansprechens (CR) mit Ibrutinib betrug 21 % gegenüber 40 % mit Acalabrutinib. Darüber hinaus scheint das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) mit Ibrutinib kürzer zu sein (13,9 Monate) als mit Acalabrutinib (nicht erreicht) nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 15,3 Monaten. Es ist jedoch zu beachten, dass bei Vergleichen zwischen verschiedenen Studien Vorsicht geboten ist; für genaue Vergleiche zwischen diesen Mitteln ist eine randomisierte Studie erforderlich. Insgesamt scheinen beide Wirkstoffe hinsichtlich ihrer Wirksamkeit vergleichbar zu sein.

Off-Target-Effekte von kovalenten BTK Inhibitoren: Potenzielle AEs

Die BTK Inhibitoren der zweiten Generation, Acalabrutinib und Zanubrutinib, sind selektiver für BTK als der BTK Inhibitoren der ersten Generation, Ibrutinib. Alle diese Wirkstoffe zielen auf die BTK ab, üben aber auch Off-Target-Effekte aus, die einige der bei ihrer Anwendung beobachteten Nebenwirkungen erklären.¹² Eine häufige unerwünschte Wirkung ist Hautausschlag, ein Off-Target-Effekt auf den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR), eine Rezeptortyrosinkinase. Ein weiterer Off-Target-Effekt auf den EGFR ist Durchfall. Von Bedeutung ist, dass Off-Target-Effekte auf mindestens 3 Tyrosinkinasen (EGFR, ERBB4 und BMX) zu kardialer Toxizität führen, wobei am häufigsten Vorhofflimmern beobachtet wird. Hypertonie und ventrikuläre Arrhythmien sind weitere kardial bedingte Toxizitäten, die mit einigen BTK Inhibitoren in Verbindung gebracht werden.

Die Interleukin-2-induzierbare T-Zell-Kinase (ITK) ist eine T-Zell-spezifische Tyrosin-Proteinkinase, die für die Vermittlung intrazellulärer Signale in normalen T-Zellen, neoplastischen T-Zellen und natürlichen Killerzellen wichtig ist. Ein Off-Target-Effekt auf ITK kann die Wirkung von CD20-Antikörpern wie Rituximab und Obinutuzumab antagonisieren. Die Ausrichtung auf BTK kann auch zur Hemmung des Enzyms TEC führen, das an der Thrombozytenaktivierung beteiligt ist. Dies erklärt die Funktionsstörung der Blutplättchen und das Blutungsrisiko, die bei BTK-Hemmern auftreten. Die Hemmung der BTK kann auch zur Hemmung von JAK3 führen, was sich negativ auf die Funktion der T-Zellen auswirken kann.

Unerwünschte Ereignisse der verfügbaren kovalenten BTK Inhibitoren

BTK Inhibitoren werden mit Zytopenien in Verbindung gebracht.⁵⁻⁹ Dies kann jedoch auch eine Folge der vorherigen Behandlungen sein. Neutropenie und/oder Thrombozytopenie können bei einigen Patienten eine Dosisunterbrechung oder einen Abbruch der Behandlung erforderlich machen. Das erste bis dritte Auftreten einer Neutropenie und/oder Thrombozytopenie des Grades 3/4 kann eine Dosisunterbrechung erforderlich machen. Beim vierten Auftreten einer Neutropenie und/oder Thrombozytopenie des Grades 3/4 wird das Absetzen des BTK Inhibitoren empfohlen.

Eine Infektion ist eine bekannte SAR im Zusammenhang mit der Anwendung von BTK Inhibitoren. Eine Prophylaxe gegen Pneumocystis- und Herpesinfektionen sollte für alle Patienten in Betracht gezogen werden, wobei sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Infektion zu achten ist.

Blutergüsse und Blutungen sind sehr häufige Nebenwirkungen, die bei BTK-Hemmern beobachtet werden. Bei diesen Nebenwirkungen handelt es sich in der Regel um kleinere Hautblutungen wie Ekchymosen. Bei einigen Patienten kann es zu schweren Blutungen kommen. Es ist wichtig, die Patienten auf Anzeichen von Blutungen zu überwachen. Bei Bedarf wird die Verwendung von oralen Antikoagulantien wie Apixaban empfohlen. BTK Inhibitoren sollten je nach Art des Eingriffs und des Blutungsrisikos für 3 bis 7 Tage vor und nach der Operation nicht eingenommen werden.

Ein einzigartiges Phänomen, das bei der Anwendung von BTK Inhibitoren auftreten kann, ist der Austritt von Lymphomzellen aus den Lymphknoten in den Blutkreislauf, was eine Lymphozytose verursacht. Wichtig ist, dass die Lymphozytose nicht mit dem Fortschreiten der Krankheit verwechselt werden darf. Es handelt sich um einen Arzneimittelklasseneffekt, der bei den meisten Patienten auftritt, wenn BTK Inhibitoren als Monotherapie gegeben werden. Die Lymphozytose tritt in der Regel in den ersten Wochen der Therapie auf und bildet sich in der Regel innerhalb von 2 Monaten zurück.

Kardiale Nebenwirkungen der verfügbaren kovalenten BTK Inhibitoren

Eine schwerwiegendere SAR im Zusammenhang mit kovalenten BTK Inhibitoren ist die kardiale Toxizität. Wie bereits erwähnt, ist die am häufigsten beobachtete kardiale Toxizität das Vorhofflimmern; es tritt häufiger bei Ibrutinib auf, mit einer berichteten Inzidenz von 3,7 % bis etwa 12 % im Vergleich zu Acalabrutinib (1,1 %) oder Zanubrutinib (1,9 %). Es ist wichtig, dass Patienten, die einen kovalenten BTK Inhibitoren erhalten, während der Behandlung auf Vorhofflimmern überwacht werden. Ein Elektrokardiogramm sollte zu Beginn der Behandlung und dann regelmäßig während der Behandlung erstellt werden. Wenn Vorhofflimmern diagnostiziert wird, sollten die Patienten kein Warfarin erhalten, da es für die Verwendung mit einem BTK-Hemmer kontraindiziert ist; es kann ein direktes orales Antikoagulans wie Apixaban gegeben werden. Wenn das Vorhofflimmern medizinisch nicht beherrschbar ist, sollte der BTK-Hemmer abgesetzt werden.

Bluthochdruck ist ebenfalls eine häufige Nebenwirkung von Ibrutinib; bei Acalabrutinib scheint sie weniger häufig aufzutreten. Es ist wichtig, die Patienten auf eine durch BTK Inhibitoren ausgelöste Hypertonie zu überwachen. Patienten, die Bluthochdruck entwickeln, müssen möglicherweise mit blutdrucksenkenden Mitteln behandelt werden. Bei allen Patienten, die einen BTK-Hemmer erhalten, ist es außerdem wichtig, den Blutdruck zu überwachen.

Herzversagen ist bei allen 3 kovalenten BTK Inhibitoren ein seltenes Ereignis. Eine weitere seltene, aber schwerwiegende kardial bedingte SAR im Zusammenhang mit kovalenten BTK Inhibitoren sind ventrikuläre Arrhythmien, eine seltene Ursache des plötzlichen Todes.

Besondere Überlegungen zu anderen einzigartigen BTK Inhibitoren assoziierten AEs

Im Zusammenhang mit der Anwendung von kovalenten BTK Inhibitoren gibt es einige besondere Nebenwirkungen, die besondere Überlegungen erfordern.¹³⁻¹⁵ So kann es bei einigen Patienten während der Behandlung mit einem kovalenten BTK Inhibitoren zu Durchfall kommen. Bei Patienten, bei denen BTK Inhibitoren-assoziierte Diarrhöe auftritt, sollten Antidiarrhoika wie Loperamid je nach Bedarf verabreicht werden.

Kopfschmerzen sind eine häufige SAR, die häufiger mit Acalabrutinib als mit den anderen kovalenten BTK Inhibitoren in Verbindung gebracht wird. Sie sind typischerweise niedriggradig, beginnen früh - in der Regel - innerhalb der ersten Wochen der Behandlung - und verschwinden innerhalb von 1 bis 2 Monaten nach der Therapie. In der Regel kann es mit Paracetamol und Kaffee oder Tee oder mit Koffeinpräparaten behandelt werden. Die Verwendung von NSAIDs sollte wegen des erhöhten Risikos von Blutungen und Thrombozytenfunktionsstörungen vermieden werden.

Muskel- und Skelettschmerzen sind eine weitere häufige SAR bei kovalenten BTK Inhibitoren. Sie können manchmal mit Paracetamol behandelt werden. Myalgien/Arthralgien des Grades 1 müssen möglicherweise nicht behandelt werden, und eine Dosisreduktion/Unterbrechung der BTK Inhibitoren kann je nach Bedarf in Betracht gezogen werden.

Auch bei der Anwendung kovalenter BTK Inhibitoren kann es zu Hautausschlägen kommen. Es kann sich um einen asymptomatischen petechialen oder einen tastbaren, eruptiven, juckenden Ausschlag mit Pusteln handeln. Eruptiver Hautausschlag kann mit topischen Antihistaminika oder Kortikosteroiden behandelt werden. In schweren Fällen können orale Antihistaminika oder Kortikosteroide zusammen mit einer Dosisunterbrechung oder -reduzierung in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten mit MCL können sekundäre primäre Malignome auftreten. Es ist nicht ganz klar, ob dies mit BTK Inhibitoren oder einer früheren Behandlung zusammenhängt. Es sei darauf hingewiesen, dass Hautkrebs bei Patienten mit MCL, die BTK Inhibitoren erhalten, keine Seltenheit ist.

Rolle von BTK Inhibitoren basierende Behandlung bei MCL

Fallstudie: Neu diagnostizierter Patient mit MCL

Im Folgenden möchte ich die Behandlung eines 65-jährigen männlichen Patienten erörtern, bei dem eine klassische MCL neu diagnostiziert wurde. Die Krankheit des Patienten weist keine *TP53*-Veränderung auf (Genmutation oder Proteinüberexpression). Der Ki-67-Wert beträgt weniger als 10 %. Er hat jedoch mehrere Begleiterkrankungen, darunter Diabetes, neurologische Erkrankungen und Herzkrankheiten.

Für diesen Patienten würde ich eine Kombination aus einem kovalenten BTK Inhibitoren und einer Chemoimmuntherapie in Standarddosis wählen. Am verträglichsten für diesen Patienten wäre BR, und als kovalenter BTK Inhibitoren würde ich Acalabrutinib wählen. Nach der Induktion würde ich Acalabrutinib plus Rituximab zur Erhaltung einsetzen. Meine Behandlungswahl für diesen jüngeren, aber untauglichen Patienten mit multiplen Begleiterkrankungen basiert auf den aktuellen EMA-Zulassungen und den Ergebnissen klinischer Studien, die zeigen, dass die Zugabe eines kovalenten BTK Inhibitoren zur herkömmlichen Chemoimmuntherapie das PFS für Patienten in dieser Situation verbessert.

Im Folgenden werde ich näher auf die verfügbaren Erkenntnisse eingehen, die mich bei der Wahl der Behandlung für diesen Patienten geleitet haben.

TRIANGLE: Randomisierte Phase-III-Studie zur ASCT nach Rituximab/Ibrutinib/Ara-C-Induktion bei MCL

TRIANGLE ist eine sehr wichtige randomisierte, dreiarmlige Phase-III-Studie, in der der Wechsel von R-CHOP/R-DHAP mit oder ohne Ibrutinib untersucht wurde.¹⁶ Es gab 2 Ibrutinib-haltige Arme, und nur in 1 dieser Arme erhielten die Patienten eine ASCT, während die Patienten im anderen Ibrutinib-haltigen Arm keine ASCT erhielten. In 2 Ibrutinib-haltigen Armen folgte auf die Behandlung mit oder ohne ASCT eine zweijährige Erhaltungstherapie mit Ibrutinib. Die Erhaltungstherapie mit Rituximab konnte gemäß den nationalen Leitlinien bei allen Patienten, die darauf ansprachen, unabhängig vom Behandlungsarm durchgeführt werden. Die TRIANGLE-Studie wurde vom Europäischen MCL-Netzwerk durchgeführt. An der Studie nahmen 870 Patienten im Alter von 65 Jahren oder jünger mit zuvor unbehandeltem MCL im Stadium II-IV teil, die für eine ASCT in Frage kommen und für eine Behandlung mit hochdosiertem Cytarabin geeignet sind. Der primäre Endpunkt war FFS, und die sekundären Endpunkte umfassten Ansprechraten, PFS, Gesamtüberleben (OS) und Sicherheit.

TRIANGLE: 4-Jahres-FFS und 4-Jahres-OS

Aktualisierte Ergebnisse nach längerer Nachbeobachtung (mediane Nachbeobachtungszeit von 55 Monaten) zeigten die Überlegenheit der Immunochemotherapie plus Ibrutinib mit ASCT (Arm A + I) gegenüber der Standard-Immunochemotherapie allein (ohne Ibrutinib), gefolgt von ASCT (Arm A), sowohl in Bezug auf die 4-Jahres-FFS-Raten (82% vs. 70%; HR: 0,64; $P = 0,0026$) als auch die 4-Jahres-OS-Raten (88% vs. 81%; HR: 0,587; $P = 0,0036$). Die 4-Jahres-FFS-Raten zeigten, dass Arm A + I dem Arm I, in dem die Patienten eine Immunochemotherapie plus Ibrutinib ohne ASCT erhielten, nicht überlegen war (82% vs. 81%; HR: 0,83; $P = 0,21$). Auch nach einer längeren Nachbeobachtungszeit konnte die Überlegenheit von Arm A gegenüber Arm I in der FFS nicht bestätigt werden (70 % gegenüber 81 %; HR: 1,29; $P = 0,9890$). In Bezug auf das Gesamtüberleben zeigten die Ergebnisse die Überlegenheit von Arm I und Arm A + I gegenüber Arm A (90 % vs. 88 % bzw. 81 %). Insgesamt bestätigen diese Ergebnisse die Überlegenheit des Zusatzes von Ibrutinib zur Immunochemotherapie ohne ASCT (Arm I) gegenüber einer ASCT-haltigen Behandlung ohne Ibrutinib (Arm A) sowohl hinsichtlich FFS als auch OS.

TRIANGLE: Sicherheit und mögliche Auswirkungen

Die Zugabe von Ibrutinib zu R-CHOP/R-DHAP führte in der TRIANGLE-Studie zu keiner signifikanten Erhöhung der Gesamttoxizität. Ibrutinib erhöhte nicht das Risiko einer schweren Infektion nach einer ASCT. Arm A + I war jedoch toxischer als Arm A oder Arm I mit mehr Infektionen und Infektionskrankheiten des Grades 3 oder höher (34 % gegenüber 15 % bzw. 26 %) und mehr Störungen des Blut- und Lymphsystems (54 % gegenüber 23 % bzw. 28 %).

Zu diesem Zweck ist der derzeitige Behandlungsstandard auf der Grundlage der Ergebnisse der TRIANGLE-Studie Arm I, der eine Induktionstherapie mit abwechselnd R-CHOP/R-DHAP und Ibrutinib ohne ASCT umfasst, gefolgt von einer zweijährigen Erhaltungstherapie mit Ibrutinib und Rituximab. Daher kann bei der Mehrzahl der jüngeren Patienten mit MCL auf eine ASCT verzichtet werden.

SHINE: Erstlinienbehandlung mit Ibrutinib + Bendamustin/Rituximab, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Rituximab bei älteren Patienten mit MCL

Die randomisierte Phase-III-Studie SHINE ist eine weitere wichtige Studie, die an älteren Patienten durchgeführt wurde. SHINE untersuchte die Induktions-BR mit oder ohne Ibrutinib, gefolgt von einer Rituximab-Erhaltungstherapie bei Patienten, die ein CR oder partielles Ansprechen (PR) auf die Induktionstherapie erreicht hatten.¹⁷ Im Ibrutinib-haltigen Arm wurde Ibrutinib bis zum Fortschreiten der Krankheit oder inakzeptabler Toxizität verabreicht. An der Studie nahmen insgesamt 523 Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter mit zuvor unbehandeltem MCL im Stadium II-IV teil, ohne dass eine SZT geplant war. Der primäre Endpunkt war das vom Prüfarzt beurteilte PFS in der Intent-to-Treat-Population (ITT), die sekundären Endpunkte waren ORR, OS und Sicherheit.

SHINE: PFS (Primärer Endpunkt)

Der primäre Endpunkt des PFS in der ITT-Population wurde durch die Zugabe von Ibrutinib zu BR als Induktionstherapie signifikant verbessert. In der Ibrutinib-haltigen Gruppe betrug das mediane PFS 80,6 Monate gegenüber 52,6 Monaten in der Gruppe nur BR nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,1 Jahren (HR: 0,75; 95% CI: 0,59-0,96; $P = 0,011$). Von Bedeutung ist, dass das mediane PFS in der Ibrutinib-haltigen Gruppe um mehr als 2 Jahre länger war als in der reinen BR-Gruppe.

Bei Patienten mit nicht klassischer Histologie betrug das mediane PFS 25,6 Monate bei zusätzlicher Gabe von Ibrutinib zu BR gegenüber 10,3 Monaten bei alleiniger BR-Induktion (HR: 0,66; 95% CI: 0,32-1,35). Auch in der Patientenpopulation mit einer *TP53*-Mutation verbesserte die zusätzliche Gabe von Ibrutinib zu BR das mediane PFS im Vergleich zur BR-Induktion allein signifikant (28,8 vs. 11,0 Monate; HR: 0,95; 95% CI: 0,50-1,80).

SHINE: OS (Key Secondary Endpoint) und Sicherheit

In Bezug auf das Gesamtüberleben gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (57% vs. 55%; HR: 1,07; 95% CI: 0,81-1,40). Es gab mehr Todesfälle aufgrund eines Fortschreitens der Erkrankung in der Gruppe nur mit BR gegenüber der Gruppe BR plus Ibrutinib (20,6 % gegenüber 11,5 %). Allerdings traten im Ibrutinib-haltigen Arm mehr behandlungsbedingte Nebenwirkungen auf als im Arm, der nur BR erhielt (10,7 % gegenüber 6,1 %).

ECHO (ACE-LY-308): Acalabrutinib + BR vs. Placebo + BR bei älteren Patienten mit unbehandeltem MCL

Die ECHO-Studie hat ein sehr ähnliches Design wie SHINE, und beide Studien umfassten dieselbe Patientengruppe. Der Hauptunterschied zwischen ECHO und SHINE besteht in der Wahl des untersuchten kovalenten BTK Inhibitoren. Die ECHO-Studie ist eine weitere wichtige Studie bei bisher unbehandeltem MCL. In der Phase-III-Studie ECHO wurden insgesamt 598 Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter mit zuvor unbehandeltem MCL, die für eine ASCT nicht in Frage kamen, nach dem Zufallsprinzip einer BR mit Acalabrutinib oder Placebo zugeteilt.¹⁸ Acalabrutinib oder Placebo wurden bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität verabreicht. In beiden Armen wurde Rituximab zur Erhaltungstherapie für 2 Jahre an Patienten verabreicht, die eine

CR/PR auf die Induktionstherapie erreichten. Bemerkenswert ist, dass ein Wechsel von der Placebo-Gruppe in die Acalabrutinib-Gruppe nach Fortschreiten der Erkrankung möglich war. Der primäre Endpunkt war das PFS durch den unabhängigen Prüfungsausschuss (IRC) und die sekundären Endpunkte waren ORR, OS und Sicherheit.

ECHO (ACE-LY-308): PFS, ORR und OS

Auch diese Studie war positiv und zeigte einen klaren Vorteil in Bezug auf das PFS durch die Zugabe von Acalabrutinib zu BR. Das mediane PFS im Acalabrutinib-plus-BR-Arm betrug 66,4 Monate gegenüber 49,6 Monaten im Placebo-plus-BR-Arm (HR: 0,73; 95% CI: 0,57-0,94; $P = 0,0160$). Die ORR in der Acalabrutinib-haltigen Gruppe betrug 91 % (CR: 66,6 %) gegenüber 88 % (CR: 53,5 %) in der alleinigen BR-Gruppe. Zum Zeitpunkt der Datenanalyse (nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 45 Monaten) waren die OS-Daten noch nicht ausgereift, aber es gab einen Trend hin zu einem OS-Vorteil in der Acalabrutinib-haltigen Gruppe trotz der Einbeziehung von Patienten, die in die Acalabrutinib-Gruppe wechselten, nachdem ihre Krankheit in der Placebo-Gruppe fortgeschritten war (HR: 0,86; 95% CI: 0,65-1,13; $P = 0,2743$).

ECHO (ACE-LY-308): SARs von Interesse

Die SARs des Grades 3 oder höher, die bei Acalabrutinib plus BR auftraten, waren mit denen vergleichbar, die in der Placebo- plus BR-Gruppe beobachtet wurden. Von den klinisch relevanten SARs des Grades 3 oder höher, die in der Acalabrutinib-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe gemeldet wurden, wurde Vorhofflimmern bei 3,7 % bzw. 1,7 % gemeldet, Bluthochdruck bei 5,4 % bzw. 8,4 % und Infektionen bei 41,1 % bzw. 34,0 %. Bemerkenswert ist, dass in der Placebo-Gruppe mehr Patienten einen Bluthochdruck des Grades 3 oder höher aufwiesen als in der Acalabrutinib-Gruppe. In beiden Armen war die mediane Dauer der Behandlung ähnlich.

Fortsetzung der Fallstudie: Neu diagnostizierter Patient mit MCL

Zurück zum Fall des 65-jährigen, untauglichen, männlichen Patienten mit neu diagnostizierter klassischer MCL. Meine Behandlungsentscheidung basierte auf den Ergebnissen der TRIANGLE-, SHINE- und ECHO-Studien.¹⁶⁻¹⁸ Die Patientin ist untauglich, hat mehrere Komorbiditäten und verträgt wahrscheinlich keine Anthrazykline, so dass Therapien wie VR-CAP oder R-CHOP im Wechsel mit R-DHAP zu aggressiv sind. Die einzige Chemotherapie, die ich für diesen Patienten in Betracht ziehen würde, ist BR. Die Zugabe eines kovalenten BTK Inhibitoren zu BR wird jedoch die Behandlungsergebnisse deutlich verbessern. Da der Patient bereits kardiale Begleiterkrankungen hat, ist der bevorzugte kovalente BTK Inhibitoren für diesen Patienten Acalabrutinib. Meiner klinischen Erfahrung nach ist Acalabrutinib verträglicher und hat ein günstigeres Sicherheitsprofil, wenn es in Kombination mit BR bei einem untauglichen Patienten mit Herzerkrankung eingesetzt wird, als Ibrutinib plus BR. Da der CHMP vor kurzem eine neue Indikation für Acalabrutinib angenommen hat, die die Behandlung von erwachsenen Patienten mit R/R MCL einschließt, ist Acalabrutinib meine bevorzugte Option für diesen Patienten.

MANGROVE: Zanubrutinib + Rituximab vs. BR bei unbehandeltem MCL

MANGROVE ist eine laufende randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Zanubrutinib in Kombination mit Rituximab und BR bei 500 Patienten im Alter von 60 Jahren oder älter, aber jünger als 70 Jahre, mit MCL und vorbestehenden Komorbiditäten, die eine ASCT ausschließen.¹⁹ Im Zanubrutinib-haltigen Induktionsarm erhalten die Patienten bis zum Fortschreiten der Erkrankung eine Zanubrutinib-Monotherapie. Der primäre Endpunkt ist das PFS nach IRC, die sekundären Endpunkte umfassen das PFS, die ORR, das OS und die Sicherheit nach Einschätzung des Prüfers. Wir warten auf die Auswertung dieser Studie und hoffen, dass die Ergebnisse bald vorliegen werden.

ENRICH: Ibrutinib-Rituximab vs. Immunochemotherapie bei zuvor unbehandelten älteren Patienten mit MCL

Die Phase-III-Studie ENRICH wurde für Patienten im Alter von 60 Jahren oder älter durchgeführt, die für eine SZT nicht in Frage kamen und an einem zuvor unbehandelten, messbaren MCL im Stadium II-IV litten, das entweder eine Überexpression von Cyclin D1 oder t(11;14)(q13;q32) ohne Beteiligung des zentralen Nervensystems aufwies.²⁰

Die Patienten wurden nach der Entscheidung des Prüfers für R-CHOP oder BR stratifiziert. Danach wurden die Patienten nach dem Zufallsprinzip entweder einer Chemotherapie mit Ibrutinib plus Rituximab oder einer Chemotherapie mit Rituximab zugeteilt. Diejenigen, die Ibrutinib plus Rituximab als Induktionstherapie erhielten, bekamen auch eine Erhaltungstherapie mit Ibrutinib plus Rituximab für 2 Jahre, während die Patienten im Rituximab-basierten Chemotherapie-Arm für 2 Jahre Rituximab erhielten. Insgesamt wurden 397 Patienten in die ENRICH-Studie aufgenommen. Der primäre Endpunkt war das PFS, zu den sekundären Endpunkten gehörten OS und Sicherheit. Bemerkenswert ist, dass ENRICH die erste Studie ist, die den Einsatz einer aggressiven Chemoimmuntherapie bei älteren Patienten mit MCL in der Erstbehandlung in Frage stellt. Sie wurde von der britischen Lymphomgruppe in Zusammenarbeit mit der nordischen Gruppe durchgeführt.

ENRICH: PFS (Gesamtbevölkerung)

In der gesamten Patientenpopulation betrug das mediane PFS bei den Patienten, die Ibrutinib plus Rituximab erhielten, 65,3 Monate gegenüber 42,2 Monaten bei denjenigen, die eine Rituximab-basierte Chemotherapie erhielten (HR: 0,69; 95% CI: 0,52-0,90; $P = 0,003$). Es handelte sich um eine positive Studie, die einen klaren Vorteil in Bezug auf das PFS für die auf einem kovalenten BTK Inhibitoren basierende, chemotherapiefreie Behandlung zeigte.

ENRICH: PFS von IR im Vergleich zur Wahl von R-CHOP oder BR-Immunchemotherapie

Das 5-Jahres-PFS der Patienten in der Ibrutinib-plus-Rituximab-Gruppe betrug 52,4 % gegenüber 19,2 % bei den Patienten, die R-CHOP erhielten (HR: 0,37; 95 % CI: 0,22-0,62). Bei denjenigen, die BR erhielten, lag das 5-Jahres-PFS bei 47,4 % gegenüber 50,8 % bei denjenigen, die Ibrutinib plus Rituximab erhielten (HR: 0,91; 95% CI: 0,66-1,25). Interessanterweise war der PFS-Vorteil durch die Zugabe von Ibrutinib zu Rituximab im Vergleich zu R-CHOP deutlicher, was zeigt, dass Patienten im Alter von 60 Jahren oder älter mit MCL bei einer Behandlung mit R-CHOP im Vergleich zu Ibrutinib plus Rituximab, einer chemotherapiefreien Therapie, in der Erstlinienbehandlung schlechter abschneiden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass R-CHOP im Vergleich zu Ibrutinib plus Rituximab oder BR eine unterlegene Behandlungsoption darstellt, die bei älteren Patienten mit MCL vermieden werden sollte.

Wirksamkeit der Kombination eines kovalenten BTK-Hemmers mit Venetoclax bei MCL

Von großer Bedeutung sind kovalente BTK Inhibitoren, die derzeit in Kombination mit dem BCL2-Inhibitor Venetoclax sowohl in der Erstbehandlung als auch in der R/R-Behandlung untersucht werden. So untersuchte die Phase-II-Studie BOVen Zanubrutinib plus Venetoclax und Obinutuzumab bei zuvor unbehandelten Patienten mit *TP53*-mutiertem MCL. Bei 25 Patienten lag die beste ORR bei 96 %, einschließlich einer CR-Rate von 88 %. Mehr als 80 % der Patienten erreichten eine nicht nachweisbare, messbare Resterkrankung, und die PFS- und OS-Raten nach 2 Jahren lagen bei 72 % bzw. 76 %.²¹

Die einarmige Oasis-Studie untersuchte Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax und Obinutuzumab bei Patienten mit MCL, und die Kombination wurde gut vertragen und führte zu hohen Ansprechraten bei Patienten mit zuvor unbehandeltem und R/R-MCL.²²

SYMPATICO ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, in der Ibrutinib plus Venetoclax bei R/R-MCL untersucht wurde.²³ Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 51-2 Monaten zeigten die Ergebnisse von SYMPATICO, dass Ibrutinib in Kombination mit Venetoclax das mediane PFS gegenüber Ibrutinib plus Placebo bei Patienten mit R/R-MCL signifikant verlängerte (31,9 vs. 22,1 Monate; HR: 0-65; 95% CI: 0-47-0-88; $P = 0,0052$).

Fallstudie: Patient mit R/R MCL, der eine Zweitlinientherapie benötigt

Nun möchte ich die Behandlung eines 68-jährigen Mannes mit R/R klassischer MCL besprechen, der eine Behandlung benötigt. Dieser Patient ist untauglich und leidet unter unkontrolliertem Bluthochdruck und Vorhofflimmern. Seine Krankheit ist negativ für *TP53*-Veränderungen (keine genetische Mutation oder

Proteinüberexpression) und del(17p) negativ mit Ki-67 <15%. Der Patient erhielt eine Rituximab-Monotherapie als Erstlinientherapie, bevor 36 Monate nach Abschluss der Behandlung ein Fortschreiten der Krankheit eintrat.

Es ist wichtig zu erwähnen, dass dieser Patient noch nie eine Chemotherapie erhalten hat. Der Patient ist nicht nur untauglich mit unkontrolliertem Bluthochdruck und Vorhofflimmern, sondern hat auch keine biologischen Risikofaktoren wie eine TP53-Veränderung, eine nicht klassische Histologie oder einen hohen Ki-67-Wert. Daher ist die optimale Wahl für diesen Patienten BR plus einen kovalenten BTK Inhibitoren. Es ist unwahrscheinlich, dass der Patient eine anthrazyklinhaltige Chemotherapie verträgt, da er bereits kardiale Begleiterkrankungen hat. Da er unter unkontrolliertem Bluthochdruck und Vorhofflimmern leidet, ist es unwahrscheinlich, dass er Ibrutinib verträgt. Auf dieser Grundlage und auf der Basis der aktuellen Zulassungen in der EU würde ich für diesen Patienten Acalabrutinib plus BR, gefolgt von Acalabrutinib und Rituximab zur Aufrechterhaltung der Behandlung empfehlen, basierend auf den Ergebnissen der ECHO-Studie.¹⁸

CCO hat ein interaktives Entscheidungshilfe-Tool entwickelt, das genutzt werden kann, um auf die Erstbehandlungsempfehlungen von 5 EU-Experten für Patienten mit neu diagnostiziertem MCL zuzugreifen, die auf mehreren Krankheitsmerkmalen beruhen, einschließlich des Vorhandenseins oder Nichtvorhandenseins von Hochrisikomerkmalen und/oder Komorbiditäten, des Alters bei der Diagnose und des Fitnessgrads, das [hier](#) zu finden ist.

Behandlung von Patienten mit MCL nach Fortschreiten der Erkrankung mit einem BTK-Hemmer

Kovalente vs. nicht-kovalente BTK Inhibitoren und andere Therapien

Es ist bekannt, dass die meisten Patienten mit MCL einen Rückfall erleiden oder eine therapierefraktäre Erkrankung entwickeln. Daher ist die Frage nach dem weiteren Vorgehen nach der Entwicklung eines R/R MCL bei einem Patienten – insbesondere nach der Behandlung mit einem kovalenten BTK Inhibitoren von großer Bedeutung. Wie bereits erwähnt, gibt es 3 kovalente BTK Inhibitoren: Ibrutinib, Acalabrutinib und Zanubrutinib. Von den 3 Medikamenten hat Ibrutinib die EMA-Zulassung erhalten, und der CHMP hat kürzlich eine neue Indikation für Acalabrutinib angenommen, die die Behandlung erwachsener Patienten mit R/R MCL einschließt.^{7-9,24} Kürzlich erhielt Pirtobrutinib, ein nicht-kovalenter BTK Inhibitoren, die EMA-Zulassung als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit R/R MCL, die zuvor mit einem BTK Inhibitoren behandelt wurden.²⁵ Bemerkenswert ist, dass sich weitere nicht-kovalente BTK Inhibitoren wie Nemtabrutinib in der Entwicklung befinden und für verschiedene B-Zell-Malignome untersucht werden (NCT06572618, NCT03162536).

Ein weiterer Wirkstoff mit einer Indikation in diesem Bereich ist Brexucabtagene Autoleucel, eine CD19-gerichtete CAR-T-Zell-Therapie, die von der EMA für die Behandlung erwachsener Patienten mit R/R-MCL nach 2 oder mehr systemischen Therapielinien, einschließlich eines BTK Inhibitoren, zugelassen ist.²⁶ Zu den neue entstehenden Wirkstoffen gehört Glofitamab, ein bispezifischer monoklonaler CD20 x CD3-Antikörper, der derzeit als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen in mehreren klinischen Studien für Patienten mit MCL untersucht wird (GLOBRYTE, GOLDILOX).

Fallstudie: Patient mit R/R MCL, der nach einem Rückfall mit einem kovalenten BTK Inhibitoren eine Drittlinien-Therapie benötigt

Nun möchte ich die Behandlung eines 63-jährigen Mannes mit R/R MCL mit blastoider Histologie besprechen. Der Patient ist gebrechlich, hat einen schweren Diabetes mit Komplikationen, eine eingeschränkte Nierenfunktion und eine Herzerkrankung mit unkontrolliertem Bluthochdruck, einem Schlaganfall in der Vorgeschichte und Vorhofflimmern. Die Krankheit des Patienten weist TP53-Mutationen und del(17p) mit Ki-67 >30% auf. Er erhielt eine Rituximab-Monotherapie als Erstlinientherapie ohne ASCT. Nach Fortschreiten der Krankheit erhielt er Acalabrutinib plus BR, gefolgt von Acalabrutinib und Rituximab als Zweitlinientherapie. Doch innerhalb von 2 Jahren nach Abschluss der Behandlung schritt seine Krankheit fort.

Aufgrund der Gebrechlichkeit dieses Patienten kommt er für eine CAR-T-Zell-Therapie nicht in Frage, da er die mit der CAR-T-Zell-Therapie verbundenen Nebenwirkungen wahrscheinlich nicht vertragen kann. Daher würde ich eine Pirtobrutinib-Monotherapie empfehlen, die gut verträglich ist und bei Patienten in dieser Situation nachweislich wirkt.

Als Nächstes werde ich die verfügbaren Erkenntnisse erörtern, die mich bei der Wahl der Behandlung für diesen Patienten mit R/R MCL, der eine Drittlinienbehandlung benötigt, geleitet haben.

BRUIN: Pirtobrutinib bei zuvor behandeltem MCL

Die EU-Zulassung von Pirtobrutinib bei MCL basierte auf den Ergebnissen der einarmigen Phase-I/II-BRUIN-Studie, in der Pirtobrutinib als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit MCL untersucht wurde, die zuvor mindestens 2 Therapielinien einschließlich eines kovalenten BTK Inhibitoren erhalten hatten (NCT03740529). Die primären Endpunkte für den Phase-I-Teil der BRUIN-Studie waren die maximal verträgliche Dosis und die empfohlene Phase-II-Dosis, und für den Phase-II-Teil war der primäre Endpunkt die ORR. Zu den sekundären Endpunkten gehörten Sicherheit, Pharmakokinetik, Ansprechen und Überleben.

BRUIN (MCL-Bevölkerung): Reaktionen bei R/R MCL

Die Mehrheit der Patienten mit R/R MCL erreichte mit Pirtobrutinib eine Tumorregression.^{15,27,28} Die ORR bei 19 Patienten, die sich zuvor einer SCT unterzogen hatten, betrug etwa 60 %, und bei 4 Patienten, die zuvor eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten hatten, lag die ORR bei 50 %. Interessant ist, dass bei 90 Patienten, die zuvor einen kovalenten BTK Inhibitoren erhalten hatten, die ORR 56,7 % betrug (CR: 18,9 %). Bei 21 Patienten mit Unverträglichkeit des kovalenten BTK Inhibitoren lag die ORR bei 81 % (CR: 42,9 %). In der kleinen Gruppe von 14 Patienten ohne vorherige Behandlung mit einem kovalenten BTK Inhibitoren betrug die ORR 85,7 % (CR: 42,9 %).

BRUIN: Sicherheit von Pirtobrutinib bei Patienten, die zuvor einen kovalenten BTK Inhibitoren nicht vertragen haben

Bei Patienten, die zuvor einen BTK Inhibitoren erhalten hatten, traten bei 75 % keine erneuten Herzbeschwerden und bei 93 % kein erneutes Vorhofflimmern auf.²⁸ Bemerkenswert ist, dass die meisten unerwünschten Wirkungen geringfügig waren. Insgesamt war Pirtobrutinib sicher und gut verträglich bei Patienten mit vorheriger BTK Inhibitoren-Intoleranz.

ZUMA-2: Brexucabtagene Autoleucel bei rezidivierenden/refraktären MCL

Eine weitere Therapieoption für Patienten mit R/R MCL, bei denen die Behandlung mit einem kovalenten BTK Inhibitoren fortgeschritten ist, ist die CAR-T-Zelltherapie. Die EMA-Zulassung von Brexucabtagene Autoleucel bei MCL basierte auf den Ergebnissen der Phase-II-Studie ZUMA-2.²⁶ In die ZUMA-2-Studie wurden Patienten (N = 74) mit R/R MCL und 1 oder mehreren messbaren Läsionen aufgenommen, die zuvor 1 bis 5 Therapien erhalten hatten.^{29,30} Die Patienten mussten zuvor eine Anthrazyklin- oder Bendamustin-haltige Chemotherapie, einen monoklonalen Anti-CD20-Antikörper und einen kovalenten BTK Inhibitoren (Ibrutinib oder Acalabrutinib) erhalten haben. Nach der Leukapherese und vor der Konditionierungstherapie erhielten Patienten mit hoher Krankheitslast optional eine Überbrückungstherapie mit Steroiden oder einem kovalenten BTK Inhibitoren (Ibrutinib oder Acalabrutinib), gefolgt von einer Konditionierungstherapie mit Fludarabin in Kombination mit Cyclophosphamid. Danach erhielten die Patienten eine einzige Infusion von Brexucabtagene Autoleucel. Primärer Endpunkt war die ORR, zu den sekundären Endpunkten gehörten PFS, OS, Sicherheit, Lebensqualität und die Bestimmung der CAR-T-Zell-Konzentration im Blut und der Zytokine im Serum.

ZUMA-2: Wirksamkeit und Sicherheit von Brexucabtagene Autoleucel bei R/R MCL

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 35,6 Monaten betrug das mediane OS bei allen behandelten Patienten (n = 68) 46 Monate, mit einer 30-Monats-OS-Rate von 60,3 %. Bei 46 Patienten, die eine CR erreichten, wurde das mediane OS mit einer 30-Monats-OS-Rate von 76,1 % nicht erreicht. In der ITT-Population (n = 74) betrug

das mediane PFS 24 Monate im Vergleich zu 25,8 Monaten bei allen 68 behandelten Patienten. Bei 46 Patienten, die eine CR erreichten, betrug das mediane PFS 48 Monate. Die ORR war mit 91 % bei allen 68 behandelten Patienten und 84 % in der ITT-Population von 74 Patienten beeindruckend. Wie die ZUMA-2-Studie gezeigt hat, ist Brexucabtagene Autoleucel bei Patienten mit R/R MCL sehr wirksam.

Was die Sicherheit betrifft, so waren die häufigsten mit Brexucabtagene Autoleucel assoziierten SARs vom Grad 3 oder höher Zytopenien (94 %) und Infektionen (32 %). Bei 91 % der Patienten wurde ein Zytokinfreisetzungssyndrom festgestellt, wobei es sich in den meisten Fällen um ein geringgradiges Syndrom handelte.

Praktische Anwendung von Brexucabtagene Autoleucel bei rezidivierendem/refraktärem MCL

Eine Real-World-Analyse von 168 Patienten mit R/R MCL, die Brexucabtagene Autoleucel an 16 CAR-T-Zell-Zentren in den Vereinigten Staaten erhielten, zeigte eine ORR von 90 %, darunter 82 %, die eine CR erreichten.³¹ Das mediane PFS nach der Infusion von Brexucabtagene Autoleucel betrug 16,4 Monate, und das 12-Monats-PFS war mit etwa 60 % bemerkenswert. Wichtig ist, dass diese Daten aus der Praxis die Ergebnisse der ZUMA-2-Studie unterstützen.

CCO hat ein interaktives Entscheidungshilfe-Tool entwickelt, mit dem die Behandlungsempfehlungen von 5 EU-Experten für Patienten mit R/R MCL auf der Grundlage mehrerer Krankheitsmerkmale, einschließlich des Vorhandenseins oder Nichtvorhandenseins von Hochrisikomerkmale und/oder Komorbiditäten, des Alters bei Rückfall und des Fitnessgrads, abgerufen werden können ([siehe hier](#)).

Überblick über die in der Entwicklung befindlichen bispezifischen Antikörper gegen MCL

Schließlich haben T-Zell gerichtete bispezifische Antikörper, eine neue Klasse von Wirkstoffen, eine vielversprechende Aktivität bei Patienten mit R/R MCL. Mosunetuzumab, Glofitamab und Epcoritamab sind bispezifische Antikörper, die von der EMA für die Behandlung des follikulären Lymphoms und/oder des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms zugelassen sind. Keiner dieser Wirkstoffe ist jedoch für die Anwendung bei MCL zugelassen. Alle 3 bispezifischen Antikörper binden an CD20 und CD3 auf T-Zellen.³² Glofitamab hat eine 2:1-Tumor-T-Zell-Bindungskonfiguration, während Mosunetuzumab und Epcoritamab eine 1:1-Bindungskonfiguration haben. Von den 3 bispezifischen Antikörpern ist Glofitamab in der klinischen Entwicklung für MCL am weitesten fortgeschritten.

Phase-I/II-Studie mit Glofitamab bei stark vorbehandeltem MCL

In einer Phase-I/II-Studie zeigte Glofitamab bei Patienten mit stark vorbehandeltem MCL eine ermutigende Wirkung. In dieser Studie wurden die Patienten vor der Behandlung mit Glofitamab mit Obinutuzumab vorbehandelt.³³ Bei 31 Patienten, die zuvor mit einem kovalenten BTK Inhibitoren behandelt worden waren, betrug die ORR 74,2 %, einschließlich einer beeindruckenden CR-Rate von 71 %.

Zusammenfassung und künftige Ausrichtung

Allgemeine Schlussfolgerungen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es kein zugelassenes Medikament gibt, das bei MCL in kurativer Absicht verabreicht wird. Die Behandlungsergebnisse für Patienten mit MCL haben sich jedoch in den letzten 20 Jahren erheblich verbessert, und die Behandlungslandschaft entwickelt sich ständig weiter. Auch wenn die Behandlungslandschaft durch die Entwicklung und Integration neuer Medikamentenklassen von mehreren wichtigen therapeutischen Verbesserungen beeinflusst wurde, bleibt die Immunchemotherapie das Rückgrat der Erstlinientherapie in der EU. Mit der Einführung und Einbindung von Anti-CD20-Antikörpern (Rituximab und Obinutuzumab), kovalenten BTK Inhibitoren, nicht-kovalenten BTK Inhibitoren und CAR-T-Zell-Therapien hat sich die Prognose für viele Patienten mit MCL deutlich verbessert.

Es scheint wahrscheinlich, dass in naher Zukunft kovalente BTK Inhibitoren als Erstlinientherapie eingesetzt werden, entweder allein oder in Kombination mit einem BCL2-Inhibitor oder einer Immunchemotherapie. Die Behandlung von Patienten mit einer R/R-Erkrankung stellt nach wie vor eine klinische Herausforderung dar, insbesondere weil die Dauer des Ansprechens nach jedem Rückfall abnimmt. Nach Fortschreiten der Erkrankung unter einer BTK Inhibitoren Behandlung ist die Prognose für die Patienten besonders ungünstig.

Derzeit spielen die CAR-T-Zelltherapie und Pirtobrutinib eine wichtige Rolle bei der Behandlung von Patienten im R/R-Setting, insbesondere nach einer Progression unter einem kovalenten BTK Inhibitoren. Ich hoffe, dass Glofitamab bald mit einer Indikation für Patienten mit R/R MCL auf den Markt kommt und möglicherweise eine Option für die Erstbehandlung wird. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Behandlung von Patienten mit MCL eine vielversprechende Zukunft hat, da mehrere vielversprechende Wirkstoffe und Kombinationen in Aussicht stehen.