



FACTSHEET

DIE ASPEN-STUDIE

EINE HEAD-TO-HEAD PHASE-III-ZULASSUNGSSTUDIE ZUM VERGLEICH DER BTK-INHIBITOREN (BTKi) ZANUBRUTINIB UND IBRUTINIB BEI MORBUS WALDENSTRÖM (MW)

ÜBER DIE STUDIE^{1, 2}

Bei der ASPEN-Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Zulassungsstudie zum Vergleich von Zanubrutinib* mit Ibrutinib bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (R/R) oder unvorbehandeltem (TN) MW. Sie war die erste randomisierte Phase-III-Studie, in der zwei Inhibitoren der Bruton-Tyrosinkinase (BTK) indikationsspezifisch verglichen wurden und sie ist eine der größten prospektiven randomisierten Phase-III-Studien bei MW.

STUDIENDESIGN^{2, 3}

- Randomisierte, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Zanubrutinib, einem hoch selektiven BTKi der nächsten, und Ibrutinib, einem BTKi der ersten Generation, bei behandlungsbedürftigen Patienten mit MW.
- Zuordnung der Patienten mit MYD88^{L265P}-Erkrankung im Verhältnis 1:1 zur Behandlung mit entweder Ibrutinib in der zugelassenen Dosis von einmal täglich 420 mg oder Zanubrutinib zweimal täglich 160 mg in 28-Tage-Zyklen bis zur Progression oder Unverträglichkeit (Kohorte 1).
- Stratifizierte Randomisierung nach CXCR4^{WHIM}-Mutationsstatus (CXCR: Chemokinrezeptor Typ 4; WHIM: Warzen-Hypogammaglobulinämie-Immundefizienz-Myelokathexis-Syndrom) und Anzahl vorheriger Therapielinien.
- Die exploratorische Kohorte 2 umfasste Patienten mit MYD88-Wildtyp-Status (MYD88WT) oder mit unbestimmtem MYD88-Mutationsstatus. Sie erhielten Zanubrutinib in einem dritten, nicht randomisierten Arm.
- Erlaubt war eine Unterbrechung der Behandlung für ≤ 2 aufeinanderfolgende Zyklen und ≤ 2 Dosisreduzierungen, um wiederkehrende behandlungsbedingte Toxizitäten von Grad 3 bis 4 behandeln zu können.
- Ein Crossover wegen Krankheitsprogression oder Unverträglichkeit war in Kohorte 1 nicht erlaubt.
- Ergebnisse der Kohorte 2 werden gesondert berichtet.

KOHORTE 1 201 PATIENTEN MIT MYD88-MUTATION				KOHORTE 2 28 PATIENTEN MIT MYD88- WILDTYP-STATUS ODER UNBEKANNTER MUTATION
ARM A: 102 Patienten, randomisiert, Behandlung mit zweimal täglich 160 mg Zanubrutinib		ARM B: 99 Patienten, randomisiert, Behandlung mit einmal täglich 420 mg Ibrutinib		ARM C: Nicht randomisiert, alle Patienten sollten zweimal täglich 160 mg Zanubrutinib erhalten; frühere Studien zeigten ein schlechtes Ansprechen auf die Behandlung mit Ibrutinib für Patienten mit diesen Mutationen
83 rezidierte/ refraktäre Patienten	19 unvorbehandelte Patienten	81 rezidierte/ refraktäre Patienten	18 unvorbehandelte Patienten	

Abbildung 1: Studiendesign

Primärer Wirksamkeitsendpunkt: Der Anteil der Patienten in Kohorte 1, die laut der Bewertung eines unabhängigen Prüfungsausschusses eine komplette Remission (CR) oder eine sehr gute partielle Remission (VGPR) gemäß den aktualisierten IWWM-6 Remissionskriterien erreichten.²

Wichtigste sekundäre Endpunkte: Major Response Rate (MRR), progressionsfreies Überleben (PFS), Dauer der Remission (DoR), Tumorlast und Sicherheit, Gesamtüberleben (OS) und Lebensqualität (QoL).²

PATIENTENCHARAKTERISTIKA^{2, 3}

- Insgesamt 201 Patienten nahmen in Kohorte 1 an der Studie teil. Eingeschlossen wurden Patienten mit R/R MW nach ≥ 1 vorheriger Therapielinie oder TN MW, die wegen dokumentierter Komorbiditäten oder Risikofaktoren nicht für eine Standard-Chemoimmuntherapie geeignet waren.
- Die benötigten Patienten hatten eine messbare Erkrankung, hinreichende Endorganfunktion sowie absolute Neutrophilen- bzw. Thrombozytenzahlen von $0,75 \times 10^9/l$ bzw. $50 \times 10^9/l$.
- Patienten mit Krankheitstransformation, aktivem Lymphom im Zentralnervensystem, klinisch signifikanter Herz-Kreislauf-Erkrankung oder jene, die Warfarin oder einen anderen Vitamin-K-Antagonisten benötigten, wurden ausgeschlossen.
- Die häufigsten ($> 20\%$) Indikationen für die Einleitung einer Therapie waren Fatigue, Anämie, B-Symptome, Hyperviskosität und periphere Neuropathie.
- Die meisten R/R Patienten ($> 90\%$) hatten bis zum Studienbeginn ein bis drei vorausgegangene Therapielinien erhalten, bei einem Median von 1 in jedem Arm; mehr als 90% bzw. 85% hatten ≥ 1 vorherige Anti-CD20- bzw. Alkylantien-Therapie erhalten.
- Bei einem medianen Follow-up von 19,4 Monaten setzten 79% der Patienten die Studienbehandlung fort und 89% blieben in der Studie. Beide Arme in Kohorte 1 waren ausgewogen, wobei es leichte Unterschiede in Bezug auf Altersgruppen und Hb-Ausgangswerte gab bei einer leichten Unausgewogenheit zugunsten von Ibrutinib.

ERGEBNISSE^{1, 2}

- Obschon die Studie in Bezug auf den primären Wirksamkeitsendpunkt keine statistische Signifikanz erreichte, war Zanubrutinib mit einer numerisch höheren VGPR-Rate assoziiert. In keinem der Behandlungsarme erreichte ein Patient eine CR.

- Die Inzidenz der vom unabhängigen Prüfungsausschuss bestimmten VGPR war bei Patienten unter Zanubrutinib höher als unter Ibrutinib (28 % bzw. 19 %, 2-seitiger $p = 0,09$) – ein Trend, der sowohl bei R/R-Patienten (29 % vs. 20 %; $p = 0,12$) als auch bei TN-Patienten (26 % vs. 17 %; $p = 0,54$) beobachtet wurde. Die von den Prüfern ermittelten VGPR-Raten betrugen 28 % bzw. 17 % im Zanubrutinib- bzw. Ibrutinib-Arm.

Eine Zusammenfassung sämtlicher Ergebnisse steht in den jeweiligen Publikationen zur Verfügung.

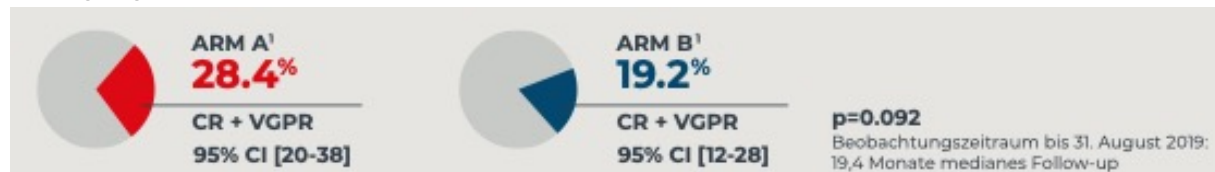


Abbildung 2: Ergebnisse

SICHERHEIT^{1, 2}

- Im Vergleich zu Ibrutinib war Zanubrutinib im Allgemeinen gut verträglich und mit weniger unerwünschten Ereignissen (UEs) verbunden, die zum Abbruch der Behandlung führten, sowie mit einer geringeren Inzidenz von Vorhofflimmern und -flattern oder schweren Blutungen.
- Zanubrutinib zeigte ein günstigeres Sicherheitsprofil als Ibrutinib bei einer niedrigeren Inzidenz bestimmter unerwünschter Ereignisse (UE), darunter Vorhofflimmern/-flattern (2,0 % vs. 15,3 %), schwere Blutungen (5,9 % vs. 9,2 %) und Lungenentzündung (2,0 % vs. 12,2 %). Weitere UEs wie Hypertonie (10,9 % vs. 16,3 %), Diarrhö (20,8 % vs. 31,6 %) und Muskelkrämpfe (9,9 % vs. 23,5 %) traten im Zanubrutinib-Arm seltener auf. Von den 101 Patienten mit MW, die mit Zanubrutinib behandelt wurden, brachen 4 % die Behandlung UE-bedingt ab und bei 14 % der Patienten führten UEs zu einer Dosisreduzierung.
- Obwohl bei Patienten unter Zanubrutinib höhere Neutropenieraten (29,7 % vs. 13,3 %) verzeichnet wurden, ging dies nicht mit einer erhöhten Rate an Infektionen einher, auch wenn das Ereignis früh im Verlauf der Behandlung auftrat. Neutropenien konnten mit Wachstumsfaktoren oder einer Dosisreduktion behandelt werden und traten im weiteren Behandlungsverlauf meist nicht erneut auf.

	ARM A ¹	ARM B ¹
UEs ≥ Grad 3/Grad 5	58,4 %/1,0 %	63,3 %/4,1 %
UEs, die zum Abbruch führten	3,9 %	9,2 %
Vorhofflimmern/-flattern	2,0 %/0 %	15,3 %/4,1 %
Hypertonie	10,9 %/5,9 %	17,3 %/12,2 %
Schwere Blutungen*	5,9 %/5,9 %	9,2 %/8,2 %
Neutropenie**	29,7 %/19,8 %	13,3 %/8,2 %

Der Datenschnitt erfolgte am 31. August 2019; das mediane Follow-up betrug 19,4 Monate.

* Umfasst Blutungen von Grad > 3 und Blutungen jeglichen Schweregrades im Zentralnervensystem.

** Umfasst den gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities bevorzugten Begriff „erniedrigte Neutrophilenzahl“ bei 1 Patienten im Ibrutinib- bzw. 4 Patienten im Zanubrutinib-Arm.

Die häufigsten UEs bei den Patienten (bei > 20 % berichtet) unter Zanubrutinib waren Neutropenie (29,7 %), Infektion der oberen Atemwege (24 %) und Diarrhö (20,8 %). Insgesamt traten bei 40 % der Patienten unter Zanubrutinib > 1 schwerwiegendes UE auf.² Die häufigsten schwerwiegenden UEs für Zanubrutinib waren: Neutropenie (3 Patienten), febrile Neutropenie



(3), Influenza (3), Pyrexie (2), Sepsis (2), Pleuraerguss (2), Anämie (2), Infektion der unteren Atemwege (2), Thrombozytopenie (2) und Basalzellkarzinom (2).²

Letzte Aktualisierung: Januar 2022

* Zanubrutinib ist in folgenden Indikationen und Regionen zugelassen:

- Zur Behandlung von Mantelzell-Lymphomen (MCL) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (USA, November 2019)^a;
- Zur Behandlung von MCL bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (China, Juni 2020)^b;
- Zur Behandlung von chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) oder kleinzelligem lymphozytischem Lymphom (SLL) bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (China, Juni 2020)^b;
- Zur Behandlung von rezidiertem oder refraktärem MCL (Vereinigte Arabische Emirate, Februar 2021);
- Zur Behandlung von MW bei erwachsenen Patienten (Kanada, März 2021);
- Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MW, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (China, Juni 2021)^b;
- Zur Behandlung von MCL bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (Kanada, Juli 2021);
- Zur Behandlung von MCL bei erwachsenen Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (Chile, Juli 2021);
- Zur Behandlung erwachsener Patienten mit MCL, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (Brasilien, August 2021);
- Zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit MW (USA, August 2021);
- Zur Behandlung erwachsener Patienten mit Marginalzonen-Lymphom (MZL), die mindestens eine Anti-CD20-basierte Therapie erhalten haben (USA, September 2021)^a;
- Zur Behandlung erwachsener Patienten mit MCL, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (Singapur, Oktober 2021);
- Zur Behandlung von MCL bei Patienten, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (Israel, Oktober 2021);
- Zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinienbehandlung für Patienten, die nicht für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind (Australien, Oktober 2021);
- Zur Behandlung erwachsener Patienten mit MCL, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (Australien, Oktober 2021);
- Zur Behandlung erwachsener Patienten mit MCL, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (Russland, Oktober 2021);
- Zur Behandlung erwachsener Patienten mit MCL, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben (Saudi-Arabien, November 2021); und
- Zur Behandlung erwachsener Patienten mit MW, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben, oder zur Erstlinienbehandlung von Patienten, die nicht für eine Chemoimmuntherapie geeignet sind (EU, November 2021).



a. Diese Indikation wurde im Rahmen der beschleunigten Zulassung basierend auf der Gesamtansprechrate zugelassen. Die Aufrechterhaltung der Zulassung in dieser Indikation kann vom Nachweis und der Beschreibung des klinischen Nutzens im Rahmen einer konfirmatorischen Studie abhängig sein.

b. Diese Indikation wurde im Rahmen einer bedingten Zulassung zugelassen. Die uneingeschränkte Zulassung für diese Indikation kann von den Ergebnissen der laufenden randomisierten, kontrollierten konfirmatorischen klinischen Studien abhängig sein.

Referenzen:

1. Tam CS, et al. ASPEN: Results of a Phase 3 Randomized Trial of Zanubrutinib versus Ibrutinib for Patients with Waldenström Macroglobulinemia (WM). Presented at the American Society of Clinical Oncology, May 2020.
2. Tam CS, et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood. October 2020. 136(18): 2038-2050.
3. Dimopoulos M, et al. Zanubrutinib for the treatment of MYD88 wild-type Waldenström macroglobulinemia: a substudy of the phase 3 ASPEN trial. Blood Advances. December 2020. 4(23): 6009-6010.