



3.–7.6.2022

ASCO 2022 CHICAGO

9.–12.6.2022

EHA 2022 WIEN

Kongressausgabe der **info@onco-suisse**



BEST OF ASCO 2022

In diesem Jahr waren die Reihen im weitläufigen McCormick Place Convention Center doch auffällig gelichtet und viele Teilnehmer (geschätzt wohl die Hälfte) sind nun virtuell unterwegs: gut für die Umwelt und angenehm für die Teilnehmer vor Ort. Ansonsten wie immer sind die Räume unterkühlt. Hier hat es noch grosses Potential zum Energiesparen und Schonen der Teilnehmer vor steifem Nacken und Erkältung. Toll immer der weite Blick auf den rauen tiefblauen Lake Michigan und die vertraute grossartige Skyline von Chicago! Besonders wertvoll auch, dass man immer wieder geschätzte Kolleginnen und Kollegen antrifft und sich fachlich und persönlich austauschen kann.

In diesem Jahr war das Thema der repräsentativen Studieninklusion von verschiedenen Ethnien, Altersgruppen und Tumorstadien ein wichtiges Thema in vielen Sitzungen. Es wurde in vielen Studien nachgewiesen, dass nicht-weiße Patienten, ältere Patienten, Patienten von sozial deprivierten Schichten und auch Patienten mit Hirnmetastasen oder verschiedenen Morbiditäten nicht oder zu wenig repräsentiert sind. Häufig sind es nicht die Exklusions-Kriterien,

sondern die behandelnden Ärzte selber, welche diesen Patienten eine Studienteilnahme gar nicht erst anbieten. Es wurde breit gefordert, dass Studien mehr die «real world» Situation abbilden müssen und entsprechende Ideen und Tools wurden vorgestellt. Viele Präsentationen hatten zudem das Thema der digitalen Kontakte zum Befinden der Patienten zum Thema. Es zeigt sich, dass dieser e-Kontakt geschätzt und auch zuverlässig eingesetzt wird, die Betreuung und Lebensqualität der Patienten signifikant verbessert, weniger ungeplante Hospitalisationen und Konsultationen verursacht und in einigen Studien auch positive Effekte auf Therapieresultate inklusive Overall Survival hat. Hier ist mit relativ wenig und kostengünstigem Aufwand vieles für die Betreuung von Patienten und ihre Familien zu gewinnen.

Viel Spass bei der Lektüre wünscht Ihnen

Prof. em. Dr. med. Thomas Cerny & Eleonore E. Droux





**LEAD
THE WAY
mit Adcetris®**

**Chance auf Heilung in CD30-positivem
FL HL*¹, HL Konsolidierung², r/r HL³,
und FL PTCL^{o4}**

FL: Erstlinie; HL: Hodgkin Lymphom; PTCL: peripheres T-Zell-Lymphom; r/r: rezidiertes/refraktäres

* Zugelassen für Patienten mit Stadium IV HL in Kombination mit Chemotherapie mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD).

o Zugelassen in Kombination mit Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP).

Referenzen: 1. Straus DJ, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for stage III or IV classical Hodgkin lymphoma (ECHOLON-1): 5-year update of an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 2021; 8(6): e410-e421. 2. Moskowitz CH, et al. Five-year PFS from the AETHERA trial of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma at high risk of progression or relapse. *Blood* 2018;132(25):2639-2642. 3. Chen R, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or re-refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016;128(12):1562-1566. 4. Horwitz S, et al. The ECHOLON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2022; 33(3): 288-298.

Fachpersonen können beim Pharmaunternehmen eine vollständige Kopie der zitierten Literatur anfordern.

Adcetris® (Brentuximab Vedotin). Anti-CD30 Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC). Rekombinanter chimärer IgG1 Antikörper konjugiert mit cytotoxischem Wirkstoff Monomethylauristatin E (MMAE). **GF:** Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. **I:** Zuvor unbehandeltes CD30+, Stadium IV Hodgkin-Lymphom (HL) in Kombination mit einer Chemotherapie mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (AVD). CD30+ HL mit erhöhtem Risiko für ein Rezidiv oder Progression nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT). Rezidiertes oder refraktäres CD30+ HL nach einer ASCT oder nach zumindest zwei vorherigen Behandlungen, falls eine Stammzell-Transplantation keine Behandlungsmöglichkeit darstellt. Zuvor unbehandeltes CD30+ peripheres T-Zell-Lymphom (PTCL) in Kombination mit einer Chemotherapie mit Cyclophosphamid, Doxorubicin und Prednison (CHP). Rezidiertes oder refraktäres systemisches anaplastisches grosszelliges Lymphom (sALCL). CD30+ kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL) nach Progression unter systemischer Therapie oder wenn eine andere systemische Therapie nicht in Frage kommt. **D:** Die empfohlene Dosierung, als Monotherapie oder in Kombination mit CHP, beträgt 1,8 mg/kg, alle 3 Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion. Die empfohlene Dosierung in Kombination mit AVD beträgt 1,2 mg/kg, verabreicht als 30-minütige intravenöse Infusion am 1. und 15. Tag jedes 28-tägigen Zyklus. Bei der Berechnung der Dosis für Patienten, die mehr als 100 kg wiegen, wird ein Körpergewicht von 100 kg zugrunde gelegt. **KI:** Überempfindlichkeit gegen Inhaltsstoffe. Kombinierte Anwendung mit Bleomycin. **W&VM:** Progressive multifokale Leukenzephalopathie, Pankreatitis, schwere Infektionen und opportunistische Infektionen, infusionsbedingte Reaktionen, pulmonale Toxizität, Tumorlyse-Syndrom, periphere Neuropathie (sensorisch/motorisch), hämatologische Toxizität einschliesslich febrile Neutropenie, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse, erhöhte Toxizität bei schwerer Niereninsuffizienz und bei mässiger oder schwerer Leberinsuffizienz, Hepatotoxizität, vorwiegend in Form von ALT/AST Erhöhung, gastrointestinale Komplikationen, Hyperglykämie, Einfluss auf Reproduktion. Bei der Anwendung in Kombination mit Chemotherapie wird bei allen Patienten eine primäre Prophylaxe mit Wachstumsfaktor G-CSF empfohlen. Für Dosisanpassungen siehe Fachinformation. **IA:** Erhöhte Exposition von MMAE durch gleichzeitige Gabe mit Ketoconazol. Reduzierte Exposition von MMAE durch gleichzeitige Gabe von Rifampicin. Kein erwarteter Einfluss von Brentuximab Vedotin auf die Exposition von Arzneimitteln, die durch CYP3A4-Enzyme abgebaut werden. **S&St:** Adcetris darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist klar notwendig. Eine Anwendung während der Stillzeit wird nicht empfohlen. **UAW:** Sehr häufig (≥1/10): Infektionen, periphere sensorische Neuropathie, Übelkeit, Müdigkeit, Durchfall, Fieber, Infektionen der oberen Atemwege, Neutropenie, Hautausschlag, Husten, Erbrechen, Arthralgie, periphere motorische Neuropathie, infusionsbedingte Reaktionen, Pruritus, Verstopfung, Dyspnoe, Gewichtsabnahme, Myalgie und Bauchschmerzen. Weitere sehr häufige UAWs bei Kombinationstherapie: Haarausfall, Anämie, Stomatitis, febrile Neutropenie, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Knochenschmerzen, Rückenschmerzen, Schwindel. Für weitere UAWs siehe Fachinformation. **P:** Durchstechflasche zu 50 mg Brentuximab Vedotin; 1, 2 und 10 (10x1 Bündelpackung). **Verkaufskategorie:** A. **Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma AG, 8152 Opfikon, Schweiz. Ausführliche Informationen: www.swissmedinfo.ch.

Klassisches Hodgkin-Lymphom (cHL)

Brentuximab-Vedotin plus Chemotherapie verbessert das Überleben

Im Rahmen der ECHOLON-1-Studie wurde bei Patienten mit einem cHL (Stadium III und IV) in der First line die zusätzliche Gabe des Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Brentuximab-Vedotin (Adcetris®) zur Chemotherapie (A+AVD) mit der alleinigen Chemotherapie (ABVD) verglichen. Es zeigte sich ein Vorteil beim PFS für A+AVD. Jetzt wurden erstmals Daten zum OS bei einem medianen Follow up von fast sechs Jahren präsentiert.

bei A+AVD 93,9% vs. 89,4% in der ABVD-Gruppe. Mit A+AVD konnte somit das Sterberisiko um 41% reduziert werden. Bei der PFS-Rate standen 82,3% bei A+AVD 74,5% bei ABVD gegenüber. Bzgl. Sicherheit und Toxizität ergaben sich keine relevanten Unterschiede. Die Therapie-induzierte Neuropathie zeigte bei 72% in der A+AVD-Gruppe und bei 79% in der ABVD-Gruppe eine deutliche Besserung bzw. eine vollständige Rückbildung, «Angesichts dieser Daten empfiehlt sich in der First line bei cHL-Patienten im Stadium III und IV bevorzugt der Einsatz von A+AVD», so der Studienautor Dr. Stephen M. Ansell, Rochester.

Eingeschlossen in diese Studie wurden 1.334 Patienten mit einem cHL Stadium III/IV. Sie erhielten randomisiert sechs Zyklen A+AVD (Brentuximab-Vedotin, Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin) oder ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin) an Tag 1 und Tag 15 alle 28 Tage. Das mediane Follow up betrug 73 Monate. Unter A+AVD wurden 39 Todesfälle dokumentiert, unter ABVD 64. Es zeigte sich ein signifikanter Vorteil in der A+AVD-Gruppe beim OS. Die geschätzte 6-Jahres-Überlebensrate war

Abstract #7503

PS

Metastasiertes Mammakarzinom

Bei niedriger HER2-Expression ist Enhertu® der neue Standard

Diese Aussage basiert auf den Ergebnissen der DESTINY-Breast04-Studie. Im Rahmen dieser Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom bei niedriger HER2-Expression von der gezielten Therapie mit Trastuzumab Deruxtecan (Enhertu®) mehr profitieren als von einer Chemotherapie.

«Solche Patientinnen galten bisher als HER2-negativ und deshalb stand für sie nur eine Chemotherapie zur Verfügung», so Professor Nadia Harbeck, München. Mit innovativen Tools, die eine höhere Sensitivität aufweisen, könnten heute Patientinnen mit einer niedrigen HER2-Expression zuverlässig detektiert werden. Deshalb gilt die herkömmliche Einteilung des Mammakarzinoms in HER2-positiv und HER2-negativ als überholt. Eine weitere für die Therapie entscheidende Tumorentität ist nach Meinung von Professor Giuseppe Viale, Mailand, dazugekommen, nämlich Tumore mit einem niedrigen HER2-Expressions-Level. Nach aktuellen Untersuchungen zeigt sich bei Anwendung von empfindlicheren Tools immunhistochemisch und bei der in situ Hybridisierung bei ca. 60% der primär als HER2-negativ eingeordneten Tumore eine niedrige HER2-Expression, was die Möglichkeit für eine Anti-HER2-gerichtete Therapie eröffnet und zwar als Alternative zu einer Chemotherapie. Dies sei, so Viale, ein bedeutender Fortschritt.

Frauen 53%, bei HR-negativen 50% unter Trastuzumab Deruxtecan, unter der Chemotherapie waren es 16% bzw. 17%.

«Mit Trastuzumab Deruxtecan wurden die Patientinnen im Median 8,2 Monate, in der Vergleichsgruppe dagegen nur 3,5 Monate chemotherapeutisch behandelt», so Jacot. Schwere Nebenwirkungen vom Schweregrad ≥ 3 traten bei 28% in der Trastuzumab Deruxtecan-Gruppe und bei 25% in der Chemotherapie-Gruppe auf.

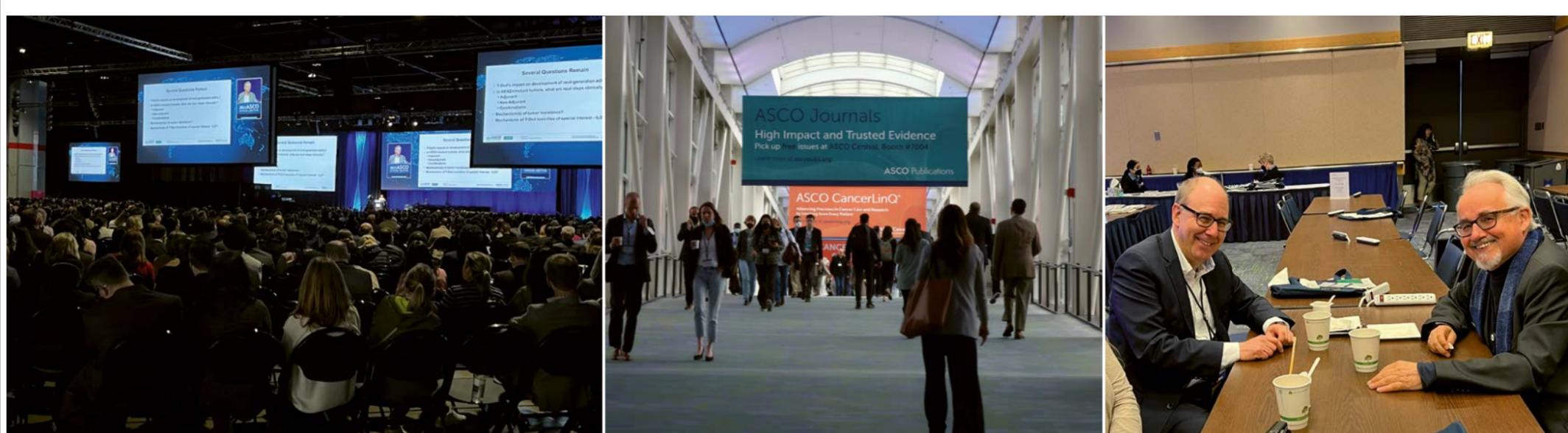
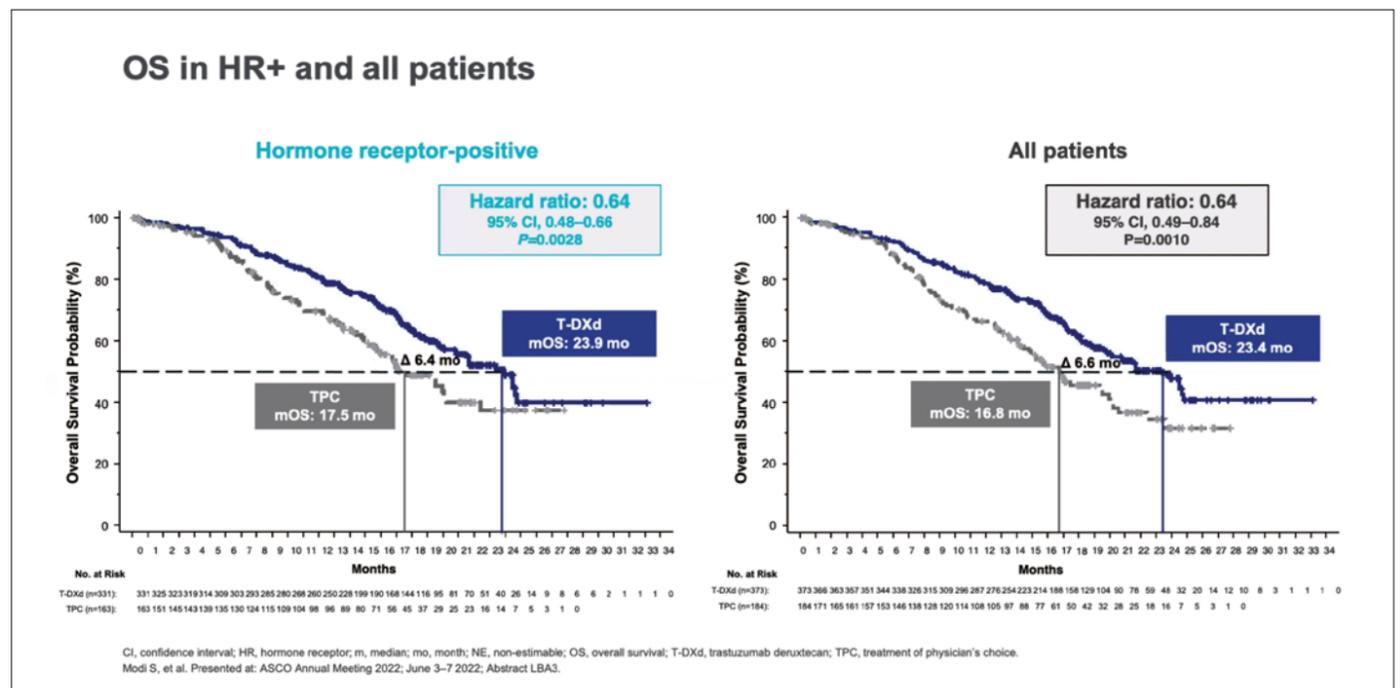
«Diese Ergebnisse sind ein grosser Fortschritt für betroffene Frauen und sie sollten deshalb möglichst schnell Eingang in den klinischen Alltag finden»; so Eva Schumacher Wulf, Köln, Chefredakteurin von Mamma Mia. Mit Trastuzumab Deruxtecan stehe jetzt ein neuer Standard zur Verfügung, der keiner Patientin vorenthalten werden sollte.

PS

Quelle: Virtual Press Briefing im Rahmen des ASCO 2022, 6.6.2022; Veranstalter: Fa. Daiichi Sankyo

DESTINY-Breast04-Studie

Dies war die Rationale für die DESTINY-Breast04-Studie. Im Rahmen dieser Studie erhielten 557 Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom mit einer niedrigen HER2-Expression 2 : 1 randomisiert entweder Trastuzumab Deruxtecan oder eine Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes (Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel). Bei 88,7% war der Tumor Hormonrezeptor (HR) - positiv. Primärer Endpunkt war das PFS. «Unter Trastuzumab Deruxtecan wurde dieses bei HR-positiven Frauen von 5,4 Monaten unter Chemotherapie auf 10,1 Monate verlängert, das Überleben stieg von 17,5 Monate auf 23,9 Monate» so William Jacot, Montpellier. Doch der Benefit war unabhängig vom Hormonrezeptor-Status. Im Gesamtkollektiv verlängerte das Antikörper-Arzneistoff-Konjugat das mediane PFS von 5,1 auf 9,9 Monate und das OS von 16,8 auf 24,4 Monate ($p = 0,001$). Die objektiven Ansprechraten betragen bei HR-positiven



Lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom

Bei MRD gelingt mit PD-1-Blockade komplette Remission

Die neoadjuvante Radio-Chemotherapie ist die Standardtherapie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom. Bei einem Teil der betroffenen Patienten findet sich bei der molekularen Analyse ein «mismatch repair deficient (MRD)». Dieser Biomarker erwies sich beim metastasierten kolorektalen Karzinom als zuverlässiger Prädiktor für ein Ansprechen auf eine Immuntherapie mit einem PD-1-Inhibitor.

Dies ist die Rationale für eine prospektive klinische Phase-2-Studie mit dem PD-1-Inhibitor Dostarlimab bei Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom (Stadium II und III) mit MRD. Eingeschlossen wurden 12 Patienten. Das mediane Follow up betrug 6 Monate. Sie erhielten alle 3 Wochen über sechs Monate den PD-1-Inhibitor, bevor die Radio-Chemotherapie und Operation hätte durchgeführt werden können. Bei Patienten, die nach der

Immuntherapie eine komplette Remission erreicht hatten, wurde auf eine weitere Therapie verzichtet. Alle 12 Patienten erreichten eine komplette Remission, d.h. weder mittels MRI noch FDG-PET und Endoskopie incl. Biopsie konnten Tumorreste nachgewiesen werden. Bis jetzt musste kein Patient neoadjuvant und chirurgisch weiterbehandelt werden. Bei einem Follow up von bis zu 25 Monaten konnte kein Rezidiv dokumentiert werden.

Schwerwiegende Nebenwirkungen > Grad 3 traten nicht auf. «Diese ersten Erfahrungen zeigen, dass bei Vorliegen von MRD ein Rektumkarzinom sehr sensitiv für eine PD-1-Blockade ist», so der Studienautorin Dr. Andrea Cercek, New York.

PS

LBA5

ENHERTU®
trastuzumab deruxtecan

ÜBERLEGENE WIRKSAMKEIT IN DER 2L+ BEIM HER2+ MBC GEGENÜBER T-DM1^{1,3}

72% Risiko-reduktion^{a,3}

25,1 Monate mPFS^{b,3}

79,7% ORR³

Von ESMO für 2L empfohlen²

Überlegene Wirksamkeit gegenüber T-DM1^{1,3}

Monotherapie¹

Allgemein gut verträglich^{1*}

Anwendungsgebiet: ENHERTU® wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens ein gegen HER2 gerichtetes Behandlungsregime, einschliesslich Trastuzumab und ein Taxan, erhalten haben und progredient waren entweder im metastatischen Stadium oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie.¹

*Risikoreduktion einer Krankheitsprogression oder des Todes im Vergleich zu T-DM1 (HR: 0,28; KI 95%: 0,22 – 0,37; p = 7,8 x 10⁻²³)³ ^bSekundärer Endpunkt: PFS nach Beurteilung durch den Prüferarzt. ^c84,9 % der Patientinnen konnten die Therapie ohne Abbruch fortsetzen.

MBC: Metastatic breast cancer (metastasierter Brustkrebs); **HER2:** human epidermal growth factor receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2); **ORR:** Objective response rate (objektive Ansprechrate); **PFS:** Progression-free survival (progressionsfreies Überleben); **T-DM1:** Trastuzumab-Emtansin

Referenzen: 1. ENHERTU® Fachinformation, www.swissmedinfo.ch. 2. Gennari A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021;32(12):1475-1495. 3. Cortés J, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansin for Breast Cancer. N Engl J Med. 2022;386(12):1143-1154 (incl. supplementary material). Fachpersonen können die genannten Referenzen bei Daiichi Sankyo (Schweiz) AG oder AstraZeneca AG anfordern.

Gekürzte Fachinformation Enhertu® 100 mg, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Befristete Zulassung

Es gibt Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) und/oder Pneumonitis, inklusive tödliche Verläufe. Anzeichen und Symptome müssen umgehend untersucht werden, und Enhertu muss bei ILD/Pneumonitis mit Grad 2 oder höher dauerhaft abgesetzt werden.

Gegen HER2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. **Z:** Trastuzumab-Deruxtecan 100 mg. **I:** Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens ein gegen HER2 gerichtetes Behandlungsregime, einschliesslich Trastuzumab und ein Taxan, erhalten haben und progredient waren entweder im metastatischen Stadium oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie. **D:** 5.4 mg/kg 1x alle 3 Wochen, bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Für Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen und besonderen Patientengruppen, siehe Fachinformation. **KI:** Überempfindlichkeit gegen Wirk-/Hilfsstoffe. **VM:** ILD/Pneumonitis; Neutropenie; Abnahme der linksventrikulären Auswurfleistung; embryofetale Toxizität. **IA:** Keine klinisch bedeutsame Wechselwirkung mit Arzneimitteln erwartet, die Inhibitoren von P-Glykoprotein (P-gp)-, MATE2-K-, MRP1- oder BCRP-Transportern oder die Substrate von OAT1- oder OATP1B1-Transportern sind. **Häufige UAW:** Häufigste UAWs: Übelkeit, Erschöpfung, verminderter Appetit, Erbrechen, Neutropenie, Anämie, Alopezie, Obstipation, Diarrhoe, Thrombozytopenie, Leukopenie, Transaminasen erhöht und Muskel-Skelett-Schmerzen. Häufigste schwerwiegende UAWs: ILD, Pneumonie, verminderter Appetit, Erbrechen, Übelkeit, Anämie und Thrombozytopenie. **P:** Packungen mit 1 Durchstechflasche; Liste: A. **Zul-Inh.:** Daiichi Sankyo (Schweiz) AG, Zürich.

ENH-2022-16/06 CH-6146_06/2022

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für ausführliche Angaben, siehe <http://www.swissmedinfo.ch>. V2

Uterusleiomyosarkom: Ein Schritt vorwärts

Sarcoma

Correlative results from NCI protocol 10250: A phase II study of temozolomide and olaparib for the treatment of advanced uterine leiomyosarcoma (uLMS).

Diese Studie nimmt Bezug auf die Tatsache, dass ca 18-25% der uLMS Defekte in den HR (homologous recombination) der DNA Reparatur Genen aufweisen. In einer Phase 2 Studie wurde die Kombination Olaparib und Temozolamid mit einer OR von 27% und einem PFS von 6.9 Monaten als aktiv Kombination dokumentiert und am ASCO 2021 (abstract 11506) vorgestellt. Die uLMS gelten als ein aggressiver Sarkomtyp mit insgesamt sehr unbefriedigendem Ansprechen auf Chemotherapie. Deshalb wurde versucht, ob sich molekulatgenetische prädiktive Marker für das Ansprechen finden lassen.

In dieser einarmigen multizentrischen Phase 2 Studie wurden Frauen mit uLMS nach Versagen mindestens einer oder auch mehrerer Therapien aufgenommen. Dabei wurden initiale Tumorbiopsien und beim Rezidiv erneute Tumorbiopsien von 22 Patientinnen mit verschiedenen aufwändigen im voraus festgelegten Methoden bezüglich der HR Gen-Alterationen mit zudem auch funktionalen Tests untersucht und in einem HRD-Score erfasst. Dabei fanden sich in 31% (5/16) der Patientinnen Mutationen oder Deletionen im HR Panel. Es wurden auch Gesamtgenom Sequenzierungen (WES) durchgeführt und es fanden sich dabei auch genetische Alterationen im TP53 (56%) and RB1 (19%). Insgesamt hatten die meisten Frauen mit uLMS HR-Defekte gemessen mit dem HRD Score. Eine Gruppe von Patientinnen, welche besser auf die Therapie mit Olaparip und Temozolamid ansprechen konnte damit identifiziert werden. Nun ist eine randomisierte Phase 3 Studie in Vorbereitung, welche diese Kombination gegenüber Best Choice vergleichen soll.

ThC

Abstract 11509



Scannen Sie den QR Code und erfahren Sie mehr zu ENHERTU®



Daiichi Sankyo (Schweiz) AG · Vulkanstrasse 106 · Postfach · 8010 Zürich · Switzerland
AstraZeneca AG · Neuhofstrasse 34 · 6340 Baar · Switzerland

Interview

Im Gespräch mit PD Dr. med Richard Cathomas, Chur



? Welches waren für Sie die Highlights am ASCO 2022?

Ganz generell war es natürlich ein besonderes Erlebnis wieder live an den Sessions im McCormick Center teilzunehmen. Die Atmosphäre war sehr gelöst und alle schienen sich über die wiedergewonnenen Freiheiten zu freuen. Erstaunlicherweise war die Anzahl der Teilnehmer ähnlich hoch wie zuletzt im 2019 und bei den Poster Sessions waren die Diskussionen wieder zahlreich und lebhaft.

Mein persönliches Highlight war die Vorstellung der SAKK 06/17 Studie in der GU Poster Discussion Session – ein guter Grund um den weiten Weg nach Chicago zu gehen.

? Welche Resultate/Erkenntnisse haben Sie überrascht? Positiv oder negativ und welche sind «practice changing?»

Da mittlerweile viele Firmen und Forschungsgruppen nicht mehr auf das ASCO Jahresmeeting warten, um ihre neuesten Resultate vorzustellen, sondern diese z.B. am AACR oder am ASCO GI bzw. ASCO GU zeigen, hat die Anzahl an «practice changing» Studien am ASCO Jahresmeeting in den vergangenen Jahren insgesamt abgenommen. Dafür werden an den oral sessions vermehrt erste Resultate von neuen vielversprechenden Molekülen oder Kombinationen gezeigt, die jedoch oft noch weit von der Klinik entfernt sind.

Das grosse Highlight war sicherlich die Präsentation der Destiny-Breast 04 Daten (LBA 3) in der Plenary session mit Nachweis der Wirksamkeit des antibody drug conjugates (ADC) Trastuzumab deruxtecan bei «Her2 low» Brustkrebs. Her2 gerichtete ADCs sind der «flavor of the day» und werden auch beim Blasenkrebs sowie vielen anderen Erkrankungen mit bekannter Her2 Überexpression getestet. Ich bin überzeugt, dass wir in naher Zukunft viele weitere Studien mit ADCs sowohl bei Her2 wie auch anderen Targets (z.B. Trop2, Nectin-4) sehen.

? Welche Erkenntnisse hatten für Ihre tägliche Praxis die grösste Bedeutung?

Im Bereich der urogenitalen Tumore wurden keine neuen grossen Studien vorgestellt, die einen Einfluss auf die Praxis hätten. Jedoch wurden updates von verschiedenen Studien gezeigt, die interessant waren und nicht immer wie erwartet ausfielen. Beim Prostatakarzinom konnte die Behandlung mit dem Radionuklid LuPSMA-617 in der TheraP Studie keinen Überlebensvorteil gegenüber Cabazitaxel erzielen, dies nachdem der primäre Endpunkt des PSA Ansprechens mit LuPSMA signifikant besser war (Hofmann et al. abstract 5000). Auch profitieren offenbar primär Patienten mit hohem PSMA uptake (hoher SUV) von der Radionuklidtherapie wohingegen ein niedriger SUV mit deutlich weniger gutem Outcome einhergeht. Des weiteren wurde beim update der ENZAMET Studie kein Hinweis darauf gefunden, dass die Zugabe von Docetaxel zu Enzalutamid beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom eine Verbesserung des Überlebens erzielt (Davies et al. , abstract 5004), dies im Gegensatz zur ARASENS Studie (Docetaxel/Darolutamid) und der PEACE-1 Studie (Docetaxel/Abiraterone).

? Welches sind die Bereiche mit dem grössten Forschungsbedarf?

Die Fülle an neuen Molekülen wie z.B. zielgerichtete small molecules, Immunonkologika in allen möglichen Variationen und Kombinationen sowie ADCs ist enorm und viele sehr ähnliche Produkte werden in gleichen oder ähnlichen Kombinationen und Indikationen eingesetzt. Es wäre eigentlich wünschenswert, wenn da eine gewisse Abstimmung geschehen könnte, aber das ist wohl leider Wunschdenken. Auch fehlen meines Erachtens Studien welche versuchen, die vorhandenen Substanzen rationaler einzusetzen: bessere Patienten-selektion, unterschiedliche Schedules basierend auf pharmakokinetischen/-dynamischen Erkenntnissen sowie die Erforschung der optimalen Therapiedauer.

? Werden Sie in Zukunft das ASCO-Meeting wiederum persönlich besuchen oder werden Sie sich mit der Online-Übertragung begnügen?

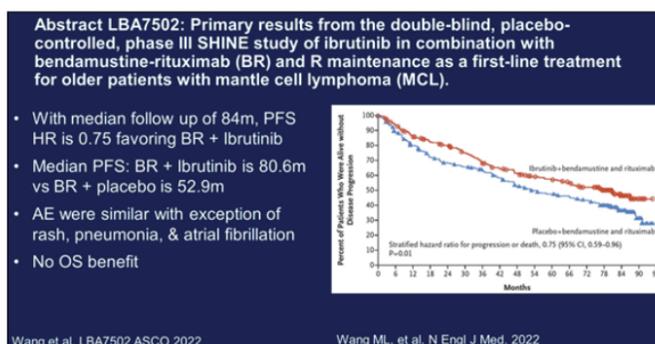
Die Teilnahme vor Ort hat sicher einige Vorteile: man nimmt sich während 5 Tagen viele Stunden Zeit um intensiv in die klinische Forschung einzutauchen und sich mit Fachpersonen aus aller Welt auszutauschen. Demgegenüber ist die lange Reise aus vielen bekannten und berechtigten Gründen problematisch und die virtuelle Teilnahme ist mittlerweile derart problemlos, dass sie die bevorzugte Art teilzunehmen darstellt.

▼ Eleonore E. Droux

LBA7502 Mantelzell Lymphom mit Ibrutinib

Bereits parallel auch im NEJM erschienen ist diese grosse Placebo kontrollierte verblindete Phase 3 SHINE-Studie von 523 Patienten, alle >65 Jahre, in der Erstlinien Therapie mit dem Brutonkinase-Inhibitor Ibrutinib oral 560mg (4 Tbl täglich) plus die Standard Therapie i.v. Bendamustine/Rituximab versus Placebo (4 Tbl täglich) und die gleiche i.v. Standard Therapie. Alle Patienten erhielten zudem eine Rituximab Maintenance wenn sie eine CR/PR erreichten für total 12 Infusionen alle 2 Monate. Der primäre Endpunkt war PFS und das OS war ein weiterer Endpunkt. 261 Patienten erhielten Ibrutinib+Standard

und 262 Patienten den Kontrollarm. Nach einem medianen Follow-up von 84.7 Monaten war das PFS im Verumarm 80.6 Monate versus 52.9 Monaten im Kontrollarm (HR für PFS, PD oder Tod wegen Progression: 0.75; 95% CI, 0.59 to 0.96; P=0.01). Eine CR erreichten 65.5.% Patienten im Verumarm versus 57.6% im Kontrollarm (P=0.06). Zum Zeitpunkt des Daten cut-off's waren 116 (44.4%) der Patienten im Ibrutinib-Arm progredient oder verstorben und 152 (58%) im Kontrollarm. Das Gesamtüberleben war aber statistisch nicht unterschiedlich und die Inzidenz der Grad 3 und 4 Toxizität betrug 81.5% im Ibrutinib Arm und 77.3% im Placeboarm.



Weitere BKi's wie Acalabrutinib und Zanubrutinib sind für Patienten mit Mantelzell Lymphom und Rezidiv bereits zugelassen und auch dort sind weitere Studien upfront unterwegs. Besonders interessant dürfte die englische ENRICH Studie werden, welche eine Chemotherapie-freie Kombination von Ibrutinib und Rituximab bei älteren Patienten untersucht oder auch die Kombination von Ibrutinib + Rituximab mit Venetoclax (OASIS-2 Studie) und nicht zuletzt natürlich auch die Optionen der zellulären Immuntherapie mit CART's.

▼ ThC

Eine negative Phase 3 (MITO23) bei Patientinnen mit rezidiertem BRCA/ness+ Ovarialkarzinom

Trabectedin hat eine gut dokumentierte Aktivität als Monotherapie bei Frauen mit rezidiertem platin-sensitivem Ovarialkarzinom mit einer Ansprechrate (ORR) von 26-43% und einem medianen PFS von 5 Monaten. Ebenso konnte gezeigt werden, dass Trabectedin eine Ansprechrate von 39.4%, ein medianes PFS von 4.5 Monaten und ein OS von 18 Monaten bei Patientinnen mit rezidiertem BRCA mutiertem (incl. BRCAness Phenotyp) Ovarialkarzinom erzielte.

In dieser randomisierten, offenen Phase 3 Studie wurden 244 Patientinnen (median 60 Jahre alt) mit rezidiertem BRCA mutiertem (incl. BRCAness Phenotyp) Ovarialkarzinom nach mindestens 2 Platinhaltigen Vortherapien randomisiert. Verglichen wurde Trabectedin Monotherapie 1.3mg/m² alle 3 Wochen versus Best-Choice (wie Carboplatin, Gemcitabine, wöchentlich Paclitaxel, pegyliertes liposomales Doxorubicine oder Topotecan) des behandelnden Teams. Der primäre Endpunkt war das OS. Sekundär wurden das PFS, ORR und DoR exploriert. Nach einem medianen Follow-up von 18.8. Monaten war das OS 15 Monate für den Verumarm mit Trabectedin versus 17.9. Monaten für den Kontrollarm (HR, 1.15; 95% CI, 0.88-1.51; P=.304). Das mediane PFS betrug 4.9. Monate für den Verumarm versus 4.4. Monate für den Kontrollarm. Die ORR betrug für Trabectedin 17.1.% und 21.4.% für den Kontrollarm. Die mediane DoR betrug 5.62 versus 5.66 und war praktisch identisch. Bezgl. der Nebenwirkungen Grad 3-4 war Trabectedin mit 71.1% versus 50% belastender als der Verumarm.

Somit ist Trabectedin in dieser Patientenpopulation mit rezidiertem BRCA mutiertem (incl. BRCAness Phenotyp) Ovarialkarzinom nicht besser als die Kontrollgruppe mit Best Choice der Behandlungsteams aber toxischer.

▼ ThC

Abstract LBA5504

FULVESTRANT XIROMED

Fulvestrant füllt die therapeutische Lücke nach Versagen der Aromatase-Hemmer

Fulvestrant bindet mit ähnlicher Affinität wie Estradiol an Östrogenrezeptoren, hemmt die Bindung von Östrogenen und führt zur «Downregulierung» der Rezeptoren.¹ Fulvestrant ist im Unterschied zu Tamoxifen ein reiner Östrogenantagonist. Agonistische Effekte sind bisher nicht bekannt.

Fulvestrant zeigt keine Kreuzresistenz gegenüber zuvor eingesetzten Hormontherapien.²

Damit steht postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach Versagen einer Therapie mit nicht-steroidalen Aromatasehemmern mit **Fulvestrant Xiromed** eine effektive und zudem **kostengünstige Option** zur Verfügung.

¹ Fulvestrant for advanced breast cancer. Med Letter 2002, 44, 65–66.

² Robertson JF et al. Endocrine treatment options for advanced breast cancer – the role of fulvestrant. Eur J Cancer 2005, 41, 346–356

- ✓ Fertigspritzen aus Glas mit Safety Device (SafetyGlide™) zur Prävention von Stichverletzungen
- ✓ Packung mit Serialisierung und Blindenschrift
- ✓ Monotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinoms
- ✓ 1 Dosierung, 1 Packungsgrösse
- ✓ Produktdatenblatt*
- 🐷 Konkurrenzloser Preisvorteil



Fulvestrant Xiromed
W: Fulvestrantum. **I:** Monotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, Östrogenrezeptor-positiven, humaner epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne endokrine Vortherapie. Kombinationstherapie mit Palbociclib zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom.
D: Monotherapie: Tag 1, 15 und 29 sowie danach monatlich 500 mg i. m. also je eine Fertigspritze in jede Gesässchälte (Glutealbereich) langsam über 1–2 Minuten injizieren. Kombinationstherapie: empfohlene Dosis von Palbociclib 125 mg einmal täglich während 21 Tagen. Dosierung von Fulvestrant Xiromed analog der Monotherapie. Spezielle Dosierungsanweisungen siehe www.swissmedicinfo.ch. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. Leberinsuffizienz Child-Pugh C. Schwangerschaft, Stillzeit. **VM:** Monotherapie: Vorsicht bei Blutungsneigung, Thrombozytopenie oder bei Patienten unter Antikoagulation. Aufgrund des Wirkmechanismus besteht das Risiko einer Osteoporose. Bei der Behandlung mit Fulvestrant an der dorsoglutealen Injektionsstelle ist Vorsicht geboten aufgrund der Nähe des darunterliegenden Ischiasnervs. Dieses Arzneimittel enthält 500 mg Benzylalkohol pro Fertigspritze. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen. Dieses Arzneimittel enthält 12 Vol% Ethanol entsprechend 480 mg pro Fertigspritze. Es besteht ein gesundheitliches Risiko für Patienten, die unter Alkoholismus, Lebererkrankungen oder Epilepsie leiden. **IA:** Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeiten von Fulvestrant und Östradiol kann Fulvestrant mit den in den in Immunoassays verwendeten Antikörpern kreuzreagieren und zu falsch erhöhten Östradiol-Messwerten führen. **NW:** Die am häufigsten angegebenen unerwünschten Wirkungen sind Hitzewallungen, Übelkeit und Reaktionen an der Injektionsstelle, die normalerweise leichter Art sind. Hypersensitivitätsreaktionen, Nausea, Erhöhung der Leberenzyme (mehrheitlich < 2 x obere Grenze des Normbereiches), Rash, Schmerzen des Muskel-Skelett-Systems, Reaktionen an der Injektionsstelle, urogenitale Infektionen, reduzierte Thrombozytenzahl, Urtikaria, Angioödem, Anorexie, Kopfschmerz, Schwindel, tiefe Venenthrombose, Dyspepsie, Erbrechen, Diarrhoe, Bilirubinverhöhung, Pruritus, Arthritis, vaginale Blutungen, Müdigkeit, Fieber, Schmerzen, periphere Neuropathie, Ischialgie. **P:** Blister mit Fertigspritzen aus Glas mit SafeGlide™ zu 250 mg/5 ml, Packung mit 2 Fertigspritzen. **AK:** B. **ZI:** Xiromed SA, Cham. **Stand Info:** Mai 2021. Ausführliche Informationen siehe www.swissmedicinfo.ch

Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Roger Von Moos, Chur



? Welches waren für Sie die Highlights am ASCO 2022?

Das grösste Highlight war für mich wieder reisen zu können um Bekannte und Freunde zu treffen. Persönliche Gespräche und Infos of the records sind enorm wichtig. Auch konnte man endlich wieder f2f über neue Studienideen diskutieren. Fachlich gab es einige Highlights. Zu erwähnen ist hier sicher der Trend hin zur neoadjuvanten Behandlung mit Checkpoint Inhibitoren mit sehr guten Resultaten. Sei

dies nun bei Melanomen im Rahmen der PRADO Studie (Abstract 9501) oder auch beim Rektumkarzinom MSI Tumoren (LBA5) Hier konnte eine 100% pCR Rate erreicht werden. Solche Therapien können unsere Patienten möglicherweise in Zukunft davor bewahren eine Radiotherapie und Chirurgie über sich ergehen zu lassen.

? Welche Resultate/Erkenntnisse haben Sie überrascht? Positiv oder negativ und welche sind «practice changing?»

Positiv überrascht hat mich die Studie Destiny04 Breast. Hier wurde bei HER2 low Expression (ICH 1-2+) gezeigt, dass das Ueberleben um mehr als 6 Monate verlängert werden konnte. Ein Meilenstein. Allerdings kann man auch sagen: Chemotherapie strikes back. Handelt es sich bei diesem Molekül doch um einen Antikörper der mit Chemotherapie bespickt ist. In dem Sinn alter Wein in neuen Schläuchen, aber eben sehr erfolgreich. Und vermutlich der Anfang einer ganzen Serie von solchen Produkten. Auf der anderen Seite haben wir aber auch Studien gesehen, bei denen ich nicht verstehe, wie man in der heutigen Zeit noch solch schlechte Studiendesigns machen kann. Die RELATIVITY-047 hat den primären Endpunkt PFS und den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben. Leider ist die Studie für diesen wichtigen Endpunkt nicht gepowert. Die Resultate sind vergleichbar mit IPI/Nivolumab aber weniger toxisch. Was nicht erstaunt. Allerdings gibt es auch eine Phase 2 Studie mit Pembrolizumab und Ipilimumab low dose, diese zeigte klinisch auch gleich gute Resultate und war mit den Nebenwirkungen

mit Relatlimab und Nivolumab vergleichbar. Ist dies nun also ein echter Fortschritt oder eine Pseudoinnovation um ein Produkt, das bald aus dem Patent läuft, zu ersetzen? Ich hoffe, dass hier intensiv mit Biomarkern gearbeitet wird und wir wenigstens dadurch noch etwas lernen.

? Welche Erkenntnisse hatten für Ihre tägliche Praxis die grösste Bedeutung?

Ein gewichtiger Schritt vorwärts sind sicher die Daten zu Trastuzumab Deruxtecan bei HER2 low Patientinnen. Diese Patientinnengruppe wird sicherlich sehr bald Zugang bekommen zu dieser Therapie.

? Welches sind die Bereiche mit dem grössten Forschungsbedarf?

Nach wie vor sind Patienten mit hoher LDH und metastasiertem Melanom sehr schwierig zu behandeln. Sämtliche Medikamente, die auf dem Markt sind erreichen hier nur schlechte Resultate. Als zweite Tumorgruppe, wo ein hoher Medical Need besteht, ist sicher das Adenokarzinom des Pankreas. Auch hier sind die Fortschritte in den letzten Jahrzehnten sehr bescheiden.

? Ist die Schweiz als Forschungsplatz ausreichend repräsentiert?

Dieses Jahr war sicher für Schweizer Arbeiten kein Spitzenjahr am ASCO. Ich gehe aber davon aus, dass sich dies bereits am ESMO in Paris wieder ändert.

? Werden Sie in Zukunft das ASCO-Meeting wiederum persönlich besuchen oder werden Sie sich mit der Online-Übertragung begnügen?

Wie bereits zu Anfang geschildert: Es geht nichts über einen persönlichen Kontakt. Auf der anderen Seite habe ich in der Warteschlange vor der Immigration (über 2 Stunden Wartezeit) schon wieder echte Zweifel gehabt. Dass Chicago dies immer noch nicht hinkriegt, spricht wirklich nicht für eine gute Organisation.

▼ Eleonore E. Droux

Luminales Mammakarzinom

Nicht jede Patientin muss nachbestrahlt werden

Mit der LUMINA-Studie konnte erstmals in einem prospektiven Design gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit einem luminalen Mammakarzinom mit niedrigem Risiko für ein Rezidiv auf eine adjuvante Bestrahlung verzichtet werden kann.

In der Regel erfolgt bei Frauen mit einem Mammakarzinom nach einer brusterhaltenden Operation eine adjuvante Bestrahlung, um das Risiko für ein Lokalrezidiv zu minimieren. Eine solche geht bei den betroffenen Patientinnen mit einer nicht unerheblichen Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens einher und es gibt auch lokale Komplikationen. Da stellt sich die Frage, ob eine Bestrahlung immer zwingend erforderlich ist. Gibt es Patientinnen, bei denen auf die Bestrahlung verzichtet werden kann, ohne dass dadurch die Prognose verschlechtert wird?

Dieser Frage ist man im Rahmen der LUMINA-Studie nachgegangen, einer prospektiven Studie. Randomisiert wurden 501 Patientinnen in einem Alter ab 55 Jahren (88% waren jünger als 75 Jahre) mit einem luminalen Mammakarzinom Typ A mit einem Grading 1-2 und einem Stadium T1N0 nach einer brusterhaltenden Operation, die alle eine adjuvante endokrine Therapie erhielten. Aus früheren retrospektiven Analysen weiss man, dass solche Frauen ein sehr geringes Risiko für eine Tumorprogression zeigen, d.h. die 5-Jahres-Rezidivrate lag bei 2,3%. Charakterisiert waren die Tumore durch E (Östrogen) R > 1%, P (Progesteron) R > 20% und HER2-. Der Biomarker Ki67 lag unter 13,25%. Die mediane Tumorgrösse lag bei 1,1 cm. Das Follow up betrug 5,5 Jahre.

Das Risiko für ein Lokalrezidiv betrug 2,3% und lag damit in einem Bereich wie für ein kontralaterales Mammakarzinom, das sich bei 1,9% entwickelte. Das Gesamtrisiko für ein Tumorrezidiv lag bei 2,7%. «Mit dieser Studie konnte erstmals prospektiv gezeigt werden, dass solchen Frauen mit einem sehr niedrigen Risiko eine postoperative Bestrahlung erspart werden kann», so der Studienautor **Dr. Timothy J. Whelan**, Hamilton/Kanada.

▼ PS

LBA501

HR+/HER2-metastasiertes Mammakarzinom

Sacituzumab Govitecan (SG) verlängert das PFS

In der ersten Phase-3-Studie erwies sich SG bei Patientinnen mit einem HR+/HER2-metastasierten Mammakarzinom einer Chemotherapie als überlegen. Das Risiko für Progression oder Tod wurde um 34% reduziert.

HR+/HER2- ist der häufigste Subtyp des metastasierten Mammakarzinoms. Die Therapie umfasst zunächst eine sequentielle endokrine Therapie gefolgt von einer zielgerichteten Therapie bevor eine singuläre Chemotherapie eingeleitet wird, wobei die Wirkdauer der einzelnen Schritte immer kürzer wird. Sacituzumab Govitecan (Trodely®) ist ein gegen Trop-2-gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Die Substanz enthält neben dem humanisierten monoklonalen Antikörper Sacituzumab den Wirkstoff SN-38, der aktive Metabolit von Irinotecan, welches die Topoisomerase inhibiert auch noch einen hydrolysierbaren Linker.

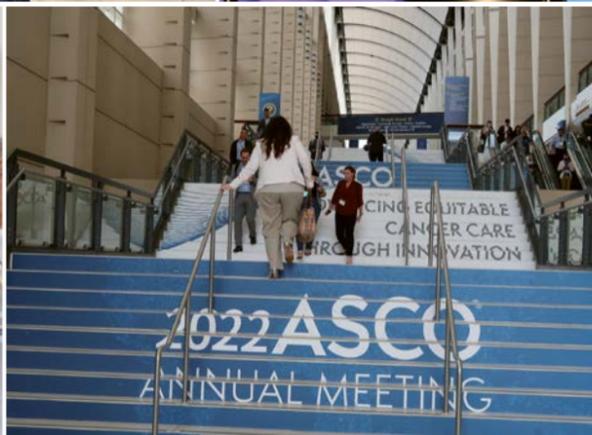
In Phase 1/2-Studien konnte mit dieser innovativen Substanz bei Patientinnen mit einem HR+/HER2- metastasierten Mammakarzinom eine ORR von 31,5% erreicht werden bei einem PFS von 5,5 Monaten und einem OS von 12 Monaten und dies bei einem handhabbaren Sicherheitsprofil.

Die TROPICS-02-Studie ist die erste Phase-3-Studie mit dieser Substanz. Eingeschlossen wurden 543 Patientinnen mit mindestens einer Vortherapie in einem nicht-adjuvanten Setting. Sie erhielten randomisiert entweder SG oder eine Mono-Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes (TBC). Das mediane PFS lag unter SG bei 5,5 Monaten im Vergleich mit 4,0 Monaten bei TPC. Die Vergleichswerte bezüglich PFS-Rate betragen nach 12 Monaten 21,3% vs. 7,1%. Das Risiko für eine Progression oder Tod wurde mit SG um 34% gesenkt. «Diese Daten sprechen dafür, dass SG eine wichtige neue Behandlungsoption für Patientinnen mit einem HR+/HER2- metastasierten Mammakarzinom darstellt», so die Studienautorin **Dr. Hope S. Rugo**, San Francisco.

▼ PS

LBA1001





Kolorektales Karzinom Stadium II

ctDNA ermöglicht Individualisierung der adjuvanten Chemotherapie

Die Bestimmung der zirkulierenden Tumor-DNA ermöglicht es, diejenigen Patienten mit einem Kolonkarzinom Stadium II genauer zu identifizieren, die von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. So können unnötige Chemotherapien verhindert werden.

Dies ist das Ergebnis der DYNAMIC-Studie. In dieser prospektiven Phase-2-Studie wurde bei 302 Patienten mit einem Kolonkarzinom Stadium II 4 und 7 Wochen nach der Operation die ctDNA bestimmt. War das Ergebnis positiv, so erhielten die Patienten eine adjuvante Chemotherapie mit Oxaliplatin oder Fluorpyrimidin. Bei negativem ctDNA-Befund wurde keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt. Die 153 Patienten der Vergleichsgruppe wurden entsprechend den bisherigen klinisch-pathologischen Kriterien adjuvant behandelt oder nicht. In der ctDNA-Gruppe erhielten nur 15% eine adjuvante Chemotherapie, das sind deutlich weniger als in der Standardgruppe, bei denen in 28% der Fälle die Chemotherapie durchgeführt wurde. Bei der Rezidiv-freien Überlebensrate nach zwei Jahren ergab sich aber kein Unterschied. Sie lag bei der ctDNA-gesteuerten Vorgehensweise bei 93,5%, in der Standardgruppe bei 92,4%. «Dies ist ein grosser Fortschritt, da mit der ctDNA-Bestimmung Chemotherapien bei Patienten vermieden werden, die nicht davon profitieren», so die Studienautorin **Dr. Jeanne Tie**, Melbourne.

Abstract100

PS

Immuntherapie beim fortgeschrittenen NSCLC

Kombination mit Chemotherapie verbessert nicht die Prognose

Eine grosse Metaanalyse zeigt, dass bei Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC, die eine Immuntherapie erhalten, durch eine zusätzliche Chemotherapie das Überleben nicht verbessert wird.

Ausgewertet wurden in dieser Beobachtungsstudie die Daten aus 12 Studien (KEYNOTE, IMPower, CheckMate) von 3.189 Patienten mit einem NSCLC und einem PD-L1 \geq 50%. Das mediane OS betrug unter der Kombination 25,0 Monate vs. 20,9 Monate unter der Immun-Monotherapie. Beim PFS waren es 9,6 vs. 7,1 Monate. Das ORR war unter der Kombination allerdings höher (61% vs. 43%). Die Unterschiede waren nicht signifikant. Bei älteren Patienten über 75 Jahren war das OS und PFS sogar günstiger, wenn sie nur die Immuntherapie erhielten. Eine zusätzliche Platin-basierte Chemotherapie verschlechterte in dieser Altersgruppe sogar die Prognose. «Auch wenn noch keine Daten aus randomisierten prospektiven Studien vorliegen, so sollten wir diese Ergebnisse im klinischen Alltag berücksichtigen und im Einzelfall bei entsprechender Nutzen-Risiko-Abwägung entscheiden, ob zusätzlich eine Chemotherapie durchgeführt werden sollte», so der Studienautor **Dr. Oladimeji Akinboro**, Silver Spring.

Abstract 9000

PS

LBA2002 low grade Gliome Kinder LGG

Der häufigste Hirntumor bei den Kindern ist das low grade Gliom LGG. Die BRAF 600 Mutation wird in ca. 17% dieser Gliome nachgewiesen. Es konnte bei Kindern mit rezidivierendem LGG in einer Phase I/2 Studie mit Dab+Tram gezeigt werden, dass diese BRAF 600V gerichtete Therapie aktiv ist und somit eine grössere randomisierte up-front Studie gegen die bisherige Chemotherapie wie Carboplatin und Vincristin (C+V) gerechtfertigt ist.

Die Kinder und Jugendlichen im Alter von 2- >18 Jahren mussten einen Karnofsky/Lansky von >50% aufweisen. Sie erhielten oral Dabafenib 2x täglich (<12 J, 5.25 mg/kg/d; \geq 12 J, 4.5 mg/kg/d) + Trametinib einmal täglich (<6 J, 0.032 mg/kg/d; \geq 6 J, 0.025 mg/kg/d) oder C+V (Standarddosis).

Die Studienanlage und die erfreulichen Resultate der 110 randomisierten Kinder mit einem medianen PFS von 20.1 versus 7.4. Monaten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Nach einem medianen Follow-up von 18.0 Monaten sind im Verumarm noch keine Kinder verstorben und im Kontrollarm mit Chemotherapie ist ein Kind an Progression verstorben. Die Nebenwirkungen und die Abbrechrate waren im Verumarm klar besser: Grad3 AE's 47% vs 94% und Abbrechen der Therapie: 4% vs 18%. Hauptnebenwirkung der Dab+Tram im Vergleich zur Chemotherapie waren Fieber (68% vs 18%), Kopfweh (47% vs 27%), und Erbrechen (34% vs 48%). Somit kann diese zielgerichtet Dab+Tram Therapie als neue Erstlinientherapie bei Kindern mit BRAF V600 mutiertem LGG betrachtet werden.

ThC

| | |
|--------------|---|
| Focus | A phase II/III trial to determine if a combination of targeted therapies is better at treating pediatric low-grade gliomas than a combination of standard chemotherapy drugs. |
| Population | 110 children, ages 1 to 17, in 20 different countries, with BRAF V600-mutant low-grade gliomas were randomly assigned to treatment groups at the start of the trial. |
| Findings | At the preplanned primary analysis, the median follow-up was 18.9 months. For dabrafenib + trametinib vs. carboplatin + vincristine, respectively: <ul style="list-style-type: none"> The overall response rate (ORR), defined as the proportion of patients who had a complete or partial response, was 47% vs. 11%. The clinical benefit rate (CBR), defined as the proportion of patients who had a complete response, partial response, or had stable disease for six months or more, was 86% vs. 46%. Median progression-free survival (PFS) was 20.1 vs. 7.4 months. |
| Significance | These findings support the use of dabrafenib plus trametinib as a new potential standard of care in pediatric patients with low-grade glioma with BRAF V600 mutations. These results highlight the importance of early molecular testing in pediatric low-grade glioma to determine if patients may |

Metastasiertes Mammakarzinom

Ribociclib plus ein Wechsel in der Hormontherapie verlängert das PFS

Wenn Patientinnen mit einem metastasierten HR+/HER2- Mammakarzinom, die unter einem CDK4/6-Inhibitor eine Progression entwickeln, auf Ribociclib zusammen mit einer anderen Hormontherapie umgestellt werden, so führt dies zu einer signifikanten Verlängerung des PFS.

Dies ist das Ergebnis der MAINTAIN-Studie, einer prospektiven Phase-2-Studie. Eingeschlossen in diese Studie wurden 120 Patientinnen mit einem metastasierten HR+/HER2- Mammakarzinom, die unter einem CDK4/6-Inhibitor plus Hormontherapie (Fulvestrant oder Exemestan) einen Progress zeigten. Bei ihnen wurde die Therapie umgestellt. Sie erhielten jetzt Placebo oder den CDK4/6-Inhibitor Ribociclib plus das Hormonpräparat, welches primär nicht eingesetzt wurde. Primär hatten 84% Palbociclib und 11% Ribociclib erhalten. 83% erhielten nach der Umstellung Fulvestrant.

Nach einem medianen Follow up von 18,2 Monaten lag das PFS in der Ribociclib-Gruppe bei 5,29 Monaten vs. 2,76 Monate unter Placebo. Der Unterschied war signifikant und unabhängig von der Art des Hormonpräparates. Dies entspricht einer Reduktion des Risikos für Progression oder Tod von 57%. «Dieser Benefit von fast sechzig Prozent ist durchaus klinisch relevant», so die Studienautorin **Dr. Claudine Isaacs**, Georgetown.

LBA1004

PS

KRAS-Wildtyp-Pankreaskarzinom

Nimotuzumab plus Gemcitabin verlängert das Überleben

Bei Patienten mit einem fortgeschrittenen KRAS-Wildtyp-Pankreaskarzinom wird das Überleben verlängert, wenn zusätzlich zu Gemcitabin der EGFR-Inhibitor Nimotuzumab gegeben wird.

Dies ist das Ergebnis der NOTABLE-Studie mit 92 Patienten. Das Gesamtüberleben stieg unter Nimotuzumab von 8,5 Monate auf 10,9 Monate bei alleiniger Gemcitabin-Therapie (HR: 0,5, p = 0,024). Die 1-Jahres-Überlebensrate stieg von 26,8% in der Vergleichsgruppe auf 43,6% unter dem monoklonalen Antikörper. Nach 3 Jahren lebten in der Nimotuzumab-Gruppe noch 13,9%, in der Vergleichsgruppe nur 2,7%. Der Benefit fand sich in allen Subgruppen. Besonders ausgeprägt war der Effekt bei Patienten, die nicht operiert waren. «Nimotuzumab ist ein deutlicher Fortschritt», so der Studienautor **Dr. Shukui Qin**, Nanjing.

LBA4011

PS

Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom

Längeres Überleben mit Nivolumab plus Chemotherapie

Das Pankreaskarzinom gilt als ein nicht sehr immunogener Tumor. Doch in einer ersten kleinen Studie bei 34 Patienten erwies sich die Kombination des Checkpoint-Inhibitors Nivolumab, zusätzlich zur Chemotherapie-Doublette Gemcitabin plus nab-Paclitaxel gegeben, als durchaus wirksam. Die 1-Jahres-Überlebensrate betrug 57,7% und lag somit signifikant über der in einem historischen Kollektiv mit alleiniger Chemotherapie dokumentierten 1-Jahres-OS von 35%.

#4010

PS

BRAFTOVI® in Kombination mit MEKTOVI® ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF^{V600} Mutation indiziert^{1,2}

BRAFTOVI® + MEKTOVI®:
EINDRUCKSVOLLE WIRKUNG AB DER ERSTLINIE*

Entdecken Sie das Potential der jüngsten Kombination der BRAF + MEK-Inhibition für Ihre Patienten¹⁻⁴

Pierre Fabre

BRAFTOVI® + MEKTOVI®
(encorafenib) (binimetinib)

*95 % der Patienten in der COLUMBUS-Studie waren therapienaiv für die metastasierte Behandlung⁴

¹ Braftovi Summary of Product Characteristics. Pierre Fabre Médicament, 2022, DE/AT: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi>, CH: <https://www.swissmedicinfo.ch>.
² Mektovi Summary of Product Characteristics. Pierre Fabre Médicament, 2022, DE/AT: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mektovi>, CH: <https://www.swissmedicinfo.ch>.
³ Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, Phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19(10):1315-1327.
⁴ Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised Phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19(5):603-615.

Referenzen können beim Unternehmen angefordert werden.

Z: Encorafenib. I: Melanom. In Kombination mit Binimetinib (Mektovi®) bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation. CRC: In Kombination mit Cetuximab bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben. **D:** Melanom: 450 mg QD; CRC: 300 mg QD. Behandlung, bis Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder inakzeptable Toxizität auftritt. Bei Auftreten von Nebenwirkungen können Dosisreduktion, Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung erforderlich sein. Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten < 18 Jahren wurde bisher nicht gezeigt. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen oder Hilfsstoffen. **VM:** Vor Einnahme Nachweis positiver Tumorstatus: Melanom: BRAF-V600; CRC: BRAF-V600E. Keine Anwendung bei BRAF Wildtyp. Anwendung in der Schwangerschaft/Stillzeit nicht empfohlen. Vorsicht bei LVEF < 50 %. Nicht empfohlen bei symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion oder LVEF Grad 3/4, moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung. Vorsicht bei leichter Leberfunktionsstörung, schwerer Nierenfunktionsstörung, Risiko für QT-Intervallverlängerung. Nutzen-Risiko-Abwägung bei Tumoren mit RAS-Mutation. **IA:** CYP3A4-Inhibitoren/-Induktoren/-Substrate, CYP2B6-, UGT1A1-, OCT2-, OAT1-, OAT3-, OATP1B1- OATP1B3-, BCRP-Substrate. Kann Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva verringern. Keine Wechselwirkungen zwischen Encorafenib und Cetuximab nachgewiesen. **UAW: Sehr häufig:** Neuropathie, Kopfschmerzen, Blutungen, Abdominalschmerz, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Hautausschlag, Pruritus, trockene Haut, Schmerzen in Extremitäten, Rückenschmerzen, Fatigue; **Melanom:** Anämie, Schwindelgefühl, Sehstörung, Ablösung des retinalen Pigmentepithels, Hypertonie, Alopezie, Hyperkeratose, Arthralgie, Muskelerkrankungen/Myalgie, CK-Erhöpfung im Blut, Fieber, peripheres Ödem, Transaminasen-, Gamma-Glutamyl-Transferase-Erhöpfung; **CRC:** Melanozytärer Nävus, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, akneiforme Dermatitis, Arthralgie/muskuloskeletale Schmerzen, Myopathie/Muskelerkrankungen, Pyrexie. **Liste A, SL** (L: nur Melanom). Ausführliche Informationen unter www.swissmedicinfo.ch. **Pierre Fabre Pharma AG**, 4123 Allschwil. 03/2022 vs.01

Z: Binimetinib. I: In Kombination mit Encorafenib (Braftovi®) bei erwachsenen Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem Melanom mit BRAF-V600-Mutation. **D:** 45 mg BID, alle 12 Stunden. Behandlung, bis Patient keinen Nutzen mehr davon hat oder inakzeptable Toxizität auftritt. Bei Auftreten von Nebenwirkungen können Dosisreduktion, Unterbrechung oder Abbruch der Behandlung erforderlich sein. Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten < 18 Jahren wurde bisher nicht gezeigt. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Wirkstoffen oder Hilfsstoffen. **VM:** Nachweis BRAF-V600-positiver Tumorstatus vor Einnahme. Keine Anwendung bei BRAF Wildtyp. Anwendung in der Schwangerschaft/Stillzeit nicht empfohlen. Vorsicht bei LVEF < 50 %. Nicht empfohlen bei symptomatischer linksventrikulärer Dysfunktion oder LVEF Grad 3/4, moderater oder schwerer Leberfunktionsstörung. Vorsicht bei Risiko für venöse Thromboembolie, Risiko für retinalen Venenverschluss (RVO), neuromuskulären Erkrankungen mit assoziierter CK-Erhöpfung und Rhabdomyolyse; nicht empfohlen bei Verdacht auf Pneumonitis oder interstitielle Lungenerkrankung, Anamnese einer RVO, hereditärer Galactose-Intoleranz, vollständigem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption. **IA:** Antikoagulantien, Thrombozytenaggregationshemmer, CYP1A2-Induktoren/-Substrate, P-gp-Induktoren, UGT1A1-Inhibitoren/-Induktoren, OAT3-Substrate. **UAW: Sehr häufig:** Anämie, Neuropathie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Sehstörung, Ablösung des retinalen Pigmentepithels, Blutungen, Hypertonie, Abdominalschmerz, Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit, Obstipation, Hautausschlag, Pruritus, Alopezie, Hyperkeratose, trockene Haut, Arthralgie, Muskelerkrankungen/Myalgie, Schmerzen in Extremitäten, Rückenschmerzen, CK-Erhöpfung im Blut, Fieber, peripheres Ödem, Fatigue, Transaminasen-, Gamma-Glutamyl-Transferase-Erhöpfung. **Liste A, SL**. Ausführliche Informationen unter www.swissmedicinfo.ch. **Pierre Fabre Pharma AG**, 4123 Allschwil. 11/2019 vs.01

Oncotype DX® erhält in der Leitlinie das höchste Rating aller Multigen-Tests

Aktuelle ASCO Leitlinie empfiehlt ausdrücklich den Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test bei allen Patientinnen mit nodal-negativem und den meisten mit nodal-positivem Brustkrebs im Frühstadium

Exact Sciences Corp. (NASDAQ: EXAS) gab bekannt, dass die American Society of Clinical Oncology (ASCO) im diesjährigen Update ihrer Leitlinie zu Biomarkertests die empfohlenen Anwendungsgebiete für den Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test bei Brustkrebs im Frühstadium ausgeweitet hat (1).

Der Test wird aufgrund der vorliegenden Studienlage nun für die Anwendung bei allen postmenopausalen Patientinnen mit bis zu drei positiven axillären Lymphknoten empfohlen, bei denen ein Hormonrezeptor (HR)-positives, HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium diagnostiziert wird. Der Oncotype DX® Test ist der einzige Multigentest, der für die Anwendung bei prämenopausalen Patientinnen mit nodal-negativer Erkrankung empfohlen wird. Die Leitlinie empfiehlt zudem die Durchführung des Tests unabhängig vom klinischen Risiko.

«Es freut uns, dass die aktuelle ASCO-Leitlinie die starke Datenbasis des Oncotype DX® Tests anerkennt und die Ergebnisse der RxPONDER-Studie zum Anlass nimmt, die empfohlenen Anwendungsgebiete für den Test auszuweiten», so Rick Baehner, M.D., Chief Medical Officer für Präzisionsonkologie von Exact Sciences. «Der Oncotype DX® Test hat bereits bei mehr als einer Millionen Frauen die Therapieentscheidung unterstützt. Die aktuelle Leitlinie gibt Ärztinnen und Ärzten, sowie deren Patientinnen, noch mehr Klarheit und Handlungssicherheit für die individuell zugeschnittene Einschätzung der Risiken und Vorteile einer Chemotherapie.»

In die aktualisierte Leitlinie sind die im New England Journal of Medicine veröffentlichten Ergebnisse der RxPONDER-Studie eingeflossen (2). Diese Studie belegt, dass der Test den Grossteil der Patientinnen mit frühem Brustkrebs und ein bis drei positiven Lymphknoten identifiziert, bei denen auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann. Postmenopausale Frauen mit einem Oncotype DX Breast Recurrence Score® Wert zwischen 0 und 25 profitierten nicht von einer Chemotherapie zusätzlich zur Hormontherapie. Prämenopausale Frauen mit einem Recurrence Score® Wert zwischen 0 und 25 zeigten einen Chemotherapie-Benefit von 2,4% in Bezug auf Fernrezidive nach fünf Jahren (3). Erste Zwischenergebnisse der RxPONDER-Studie wurden bereits auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium 2020 vorgestellt. Als Reaktion auf diese Daten wurden 2021 die Brustkrebsleitlinien (4) des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) aktualisiert. Der Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test wird aktuell in diesen beiden relevantesten internationalen Leitlinien als einziger Test für die Anwendung bei postmenopausalen Patientinnen mit bis zu drei positiven axillären Lymphknoten empfohlen. Bei rund einem Drittel der Patientinnen, bei denen ein Hormonrezeptor (HR)-positives, HER2-negatives Mammakarzinom im Frühstadium diagnostiziert wird, liegt bereits ein Befall der Lymphknoten vor (5). Die grosse Mehrheit dieser Patientinnen wird derzeit noch mit einer Chemotherapie behandelt (6), obwohl bei rund 85% von ihnen einen Recurrence Score® Wert zwischen 0 und 25 zu erwarten wäre (7). Aus einer Veröffentlichung der zertifizierten deutschen Brustzentren geht hervor, dass aktuell 63,1% der nodal-positiven Patientinnen in Deutschland eine Chemotherapie erhält (8). Etwa zwei von drei Patientinnen mit frühem Brustkrebs sind postmenopausal (9).

Über den Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test
 Der Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test ist ein CE zertifizierter genomischer Multigentest, der als Einziger sowohl für eine sichere Aussage über den zu erwartenden Nutzen einer Chemotherapie als auch über das Rückfallrisiko bei Brustkrebs im Frühstadium validiert ist.
 Brustkrebs ist in Europa die unter Frauen meistverbreitete Krebsart (10). Sie tritt bei vielen in der Lebensphase auf, in der sie sich der Karriere und der Familie widmen. Während die Chemotherapie routinemässig angeboten wird, zeigt die Forschung, dass nicht alle Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium im gleichen Masse davon profitieren (11)(12).
 Der Oncotype DX® Test wurde entwickelt, um auf Grundlage von Informationen über die Biologie des individuellen Brustkrebses eine sinnvolle Therapieentscheidung zu treffen und die Behandlung individuell abzustimmen. Der Test verringert die Anzahl der unnötigen Chemotherapien und die damit einhergehenden Kosten für das Gesundheitswesen signifikant.

Literatur:

1. Andre F, et al. JCO 2022.
2. Kalinsky K, et al. New Engl J Med. 2021.
3. Kalinsky K, et al. SABCS 2021 GS2-07
4. NCCN-Leitlinien: Brustkrebs, Version 2.2021.
5. <https://www.swog.org/news-events/news/2021/12/03/rxponder-results-published-nejm>
6. Zhang et al. Breast Can Res Treat. 2020.
7. Bello et al. Ann Surg Oncol. 2018.
8. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG): Jahresbericht der zertifizierten Brustkrebszentren Kennzahlenauswertung 2021 Auditjahr 2020 / Kennzahlenjahr 2019, Seite 17.
9. Heer E, et al. The Lancet. 2020.
10. Paik et al. J Clin Oncol. 2006
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) et al. Lancet. 2012
12. Lux MP, Nabieva N, Hildebrandt T, Rebscher H, Kümmel S, Blohmer JU, Schrauder MG. Budget impact analysis of gene expression tests to aid therapy decisions for breast cancer patients in Germany. Breast. 2017 Nov 9;37:89-98. doi: 10.1016/j.breast.2017.11.002

FÜR IHRE PATIENTINNEN MIT HR+, HER2-, INVASIVEM BRUSTKREBS IM FRÜHSTADIUM

oncotype dx®
Breast Recurrence Score

Es war noch nie so eindeutig

Der Test zur Vorhersage des Chemotherapie Nutzens^{a,1-7}

TAILORx und RxPONDER etablieren den Oncotype DX® Test als Behandlungsstandard¹⁻⁷



NEIN
CHEMOTHERAPIE

JA
CHEMOTHERAPIE

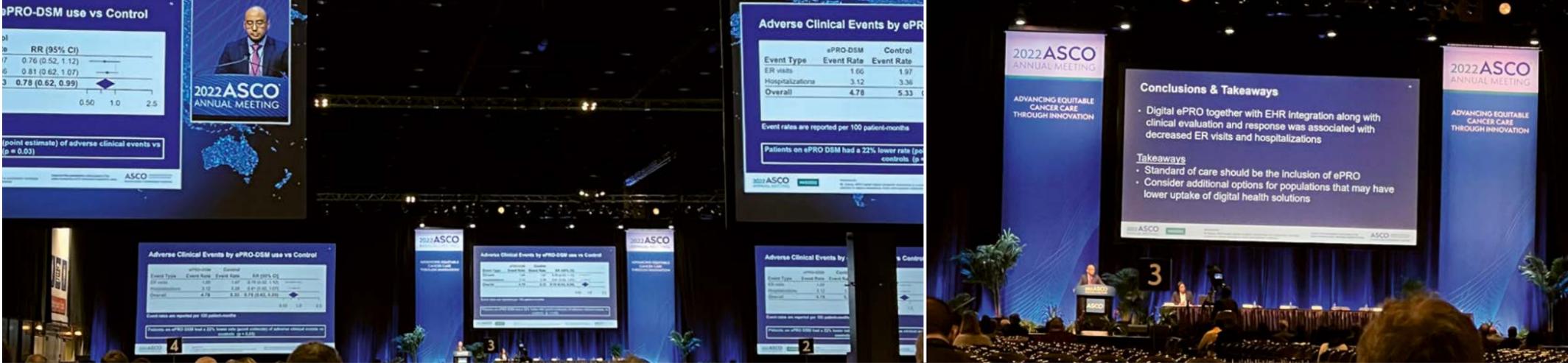
^a Die Vorhersage des Chemotherapie-Nutzens wurde für NO Patientinnen basierend auf der NSABP B-20-Studie⁴ und für N1 postmenopausale Patientinnen basierend auf der SWOG-8814-Studie⁵ etabliert. TAILORx und RxPONDER verfeinerten die Schätzungen des Chemotherapie-Nutzens für Patientinnen mit Recurrence Score® Ergebnissen zwischen 11-25 bzw. Recurrence Score® Ergebnissen zwischen 0-25.^{3,6,7}

Referenzen:
 1. Paik et al. J Clin Oncol. 2006.
 2. Sparano et al. N Engl J Med. 2015.
 3. Sparano et al. N Engl J Med. 2018.
 4. Geyer et al. npj Breast Cancer. 2018.
 5. Albain et al. Lancet Oncol. 2010.
 6. Kalinsky et al. N Engl J Med. 2021.
 7. Kalinsky et al. SABCS 2021.

HR+ = Hormonrezeptor-positiv;
 HER2- = human epidermal growth factor receptor 2-negativ;
 NO = Nodal-negativ; N1 = Nodal-positiv (bis zu 3 befallene Lymphknoten);
 TAILORx = Trial Assigning Individualised Options for Treatment (Rx);
 RxPONDER = a clinical trial Rx for Positive NoDe, Endocrine Responsive breast cancer

Oncotype DX Breast Recurrence Score und Oncotype DX sind eingetragene Warenzeichen von Genomic Health, Inc. Exact Sciences ist ein eingetragenes Warenzeichen der Exact Sciences Corporation.
 © 2022 Genomic Health, Inc. Alle Rechte vorbehalten.
 EXS13402_0722_DE_CH

IMPRESSUM
Berichterstattung: Lukas Burger
Redaktion: Thomas Becker
 Inhaltlich verantwortlich und finanziert von **Exact Sciences International GmbH**, Baar
 © Aerzteverlag medinfo AG, Erlenbach



Highlights der Plenary Session

In der sonntäglichen Plenary Session an Pfingsten wurde wie gewohnt eine ausgewogene Selektion von wichtigen klinischen Daten präsentiert und kompetent kommentiert. So wurde der japanische PARADIGM Trial mit dem Titel:

«LBA1: Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the phase 3 PARADIGM trial.»

vorgestellt, bei dem 823 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem kolorektalem Karzinom mit RAS Wild Typ in einer grossen Phase 3 Studie randomisiert wurden in Panitumumab mit mFOLFOX6 oder Bevacizumab mit mFOLFOX6. OS war der primäre Endpunkt und sekundär wurden PFS, OR und die kurative Resektionsrate (RO) untersucht. Der mediane Follow-Up betrug 61 Monate. Die Autoren fassten zusammen, dass zwar das PFS in beiden randomisierten Gruppen, also sowohl linksseitige wie alle Fälle keinen Unterschied zwischen den beiden Behandlungen zeigte, dass aber im Panitumumab Arm Patienten mit einem linksseitigen Kolonkarzinom ein besseres Ansprechen und eine höhere Resektionsrate zeigten. Auch war das OS in der Panitumumab Gruppe um knapp 4 Monate besser für Patienten mit linksseitigem Primärtumor und dieser Vorteil war auch für die Gesamtpopulation der mit Panitumumab behandelten Patienten noch vorhanden. Da aber >70% der untersuchten Patienten mit linksseitigem Primärtumor eingeschlossen wurden, ist der OS Vorteil für die kleine Gruppe mit rechtsseitigem Primärtumor als Teil der Gesamtpopulation statistisch nicht gesichert. Es wird somit empfohlen, Patienten mit linksseitigem Kolonkarzinom und RAS Wild Typ zukünftig mit der Kombination Panitumumab + mFOLFOX6 zu behandeln.

Die Kinderonkologen haben eine internationale Phase 3 Studie für Kinder und Jugendliche mit einem rezidivierenden oder refräktären Ewingsarkom vorgestellt, wo sie Hochdosis Ifosfamid und Topotecan/Cyclophosphamid vorgestellt haben. Der Titel der Studie lautet:

«LBA2: Phase III assessment of topotecan and cyclophosphamide and high-dose ifosfamide in rEECur: An international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma (RR-ES).»

Während 10 Jahren wurden diese Fälle weltweit akquiriert, dokumentiert und ausgewertet und schon dies ist eine tolle Leistung der akademisch-pädiatrischen klinischen Forschung. Patienten (4-50 Jahre) konnten eingeschlossen werden. Multiple paarweise wurden verglichen Topotecan/Cyclophosphamid (TC), Irinotecan/Temozolomid (IT), Gemcitabine/Docetaxel (GD) versus High-Dose Ifosfamide. Primärer Endpunkt war das EFS, sekundäre Endpunkte waren OS, QoL und Toxizität. Durch multiples Testen wurde bald gezeigt, dass das Ansprechen bei IT und GD inferior war zu TC und HD-Ifos. So wurde die Phase 3 verglichen mit TC versus HD-Ifos. Hier zeigte sich ein klarer 5 Monate OS Gewinn für HD-Ifos. Spannend war auch die Phase 3 Studie, welche für sehr viele Patienten mit verschiedenen Her2 niedrig exprimierenden Malignomen ein Therapiefenster öffnet, welches sich für viele Patienten mit HER2-niedrig Expression als wertvoll erweisen könnte. Bereits am ESMO wurde die DESTINY-Breast03 Studie vorgestellt, welche bei rezidierten oder resistenten HER2+ Patientinnen eine eindruckliche Wirksamkeit gezeigt hatte (HR=0,28; 12-Monats-PFS-Rate 75,8% vs. 34,1%). Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) ist ein therapeutisches Antikörper-Drug-Konjugat (ADC) mit einem Topoisomerase1-Inhibitor Deruxtecan am HER2 Antikörper-linker gekoppelt und ist bereits zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von Patientinnen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem (HER2+) Brustkrebs, die mindestens 2 Anti-HER2 Therapien erhalten haben.

Die nun am ASCO erstmals vorgestellten DESTINY-Breast04 Studie hat den Titel:

«LBA3: Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Results of DESTINY-Breast04, a randomized, phase 3 study.»

Primärer Endpunkt war das PFS bei Patientinnen mit HR+ HER2-low-Tumoren, weitere sekundäre Endpunkte das PFS bei allen Patientinnen sowie das OS bei HR+ Tumoren und der Gesamtgruppe. Es wurden 557 Patientinnen aus Europa, Amerika und Asien behandelt und 2:1 randomisiert. Die klinischen Resultate sind eindrucklich mit einem medianen OS Vorteil von +10 Monaten, was am ASCO zu einem langanhaltenden Applaus geführt hat. Immerhin sind ca 55% der Frauen mit metastasierendem Brustkrebs HER2 negativ und exprimieren HER2 nur gering (ICH 1+ oder ICH 2+/ISH- nach ASCO/CAP 2018 Guidelines) mit einem bisher sehr unbefriedigenden Ansprechen auf Chemotherapie. Hier ist nun ein neue sehr wirksame Therapieoption vorhanden in einer klassischen «met need» Situation, welche wohl auch vielen anderen HER2 low expressers eine Option bieten könnte, wie laufende Studien aber erst noch zeigen müssen. Nausea (73% alle Grade, 5% Grad >3) war die häufigste Nebenwirkung. Lungentoxizität als interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis (aus der DeSTINY-Breast03 Studie bereits bekannt) zeigte sich in 12,1% der Fälle, davon 3 Todesfälle (0,8%) und ist ein relevantes Problem, welches engmaschige Überwachung und gegebenenfalls frühe Massnahmen erfordert. Hier ist noch einiges zu tun, um diese Lungentoxizität besser zu verstehen und besser angehen oder verhindern zu können.

Die letzte in der Plenary Session vorgestellte Studie betraf das Multiple Myelom, bei dem in den letzten 10 Jahren bereits enorme Fortschritte erzielt werden konnten. Der Titel lautet:

«LBA4: Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone (Rvd) ± autologous stem cell transplantation (ASCT) and R maintenance to progression for newly diagnosed multiple myeloma (NDMM): The phase 3 DETERMINATION trial.»

Wir wissen bereits aus der 2017 im NEJM publizierten Studie der IFM, dass nach einer upfront Induktions-Therapie mit Rvd + ASCT vs. Rvd und einer Erhaltungstherapie mit Revlimid während einem Jahr das PFS verbessert wird durch die ASCT (median, 35.0 vs. 47.3 Monate) aber nach 7 Jahren medianem follow-up zu keiner OS Verbesserung führte. Eine offene Frage wurde nun in dieser US DETERMINATION phase 3 Studie untersucht, nämlich ob eine anhaltende Erhaltungstherapie mit Revlimid bis zur Progression statt nur für ein Jahr doch einen OS Vorteil bewirken würde? Die Resultate wurden parallel im NEJM publiziert. Es wurden total 722 Patienten, Alter 18-65 Jahre (median 57 Jahre in den USA (46 Zentren) eingeschlossen und randomisiert in die beiden Behandlungsarme VRD (2-3 Zyklen VRD, Stammzellmobilisierung und weitere 5 Zyklen VRD; n=357) oder VRD + ASCT (2-3 Zyklen VRD, Stammzellmobilisierung Melphalan 200 mg/m² + ASCT, dann 2 Zyklen VRD; n=365) und in beiden Fällen mit einer Len-Erhaltungstherapie bis zum Progress oder inakzeptabler Toxizität weiterbehandelt. Grad 3 Toxizitäten waren im Transplantationsarm erwarteter häufiger (94,2% vs. 78,2%), mit vorab 60,5% vs. 89,9% hämatologischen Nebenwirkungen. Während der ASCT verschlechterte sich vorübergehend die Lebensqualität der Patienten für ca 3 Monate. Die Sekundärmalignomen Rate war in beiden Armen vergleichbar (10,81% in der VRD + ASCT- und 9,7% in der VRD-Gruppe) was auch den Daten der IFM2009/DFCI-Studie entspricht. Allerdings wurden nach ASCT mehr sekundäre AML und MDS diagnostiziert. Die Daten zeigen aber auch, dass das PFS mit einer bis zur Progression durchgeführten Len-Erhaltung gegenüber den Daten der IMF Studie mit nur einem Jahr Lenalidomid deutlich verbessert wurden.

Insgesamt stellen sich nun viele Fragen angesichts der vielen neuen hochwirksamen Substanzen und Therapieverfahren, die in hoher Kadenz neu zugelassen wurden: wird die ASCT in Zukunft noch nötig sein? Werden Quadrupeltherapien mit zB Daratumumab upfront oder frühem Einsatz von CART's bessere OS-Daten liefern? Wird die Erhaltungstherapie noch nötig sein? Welche Rolle spielen die bekannten Risikofaktoren bei den neuen Therapien?

Hier werden viele Jahre vergehen, bis die permutativen Optionen in Phase 3 Studien befriedigend untersucht sind angesichts der immer besseren Prognose der Myelom Patienten. Dies heisst für uns klar: internationale Phase 3 Studien sind die beste Antwort für die Patienten der Zukunft.

ThC

ADVANCED PROSTATE CANCER*



***mHSPC, nmCRPC or mCRPC**

 **astellas** your partner in oncology

*mHSPC: metastatic hormone sensitive prostate cancer; nmCRPC: nonmetastatic castration resistant prostate cancer; mCRPC: metastatic castration resistant prostate cancer

General classification for supply: category B. Indications reimbursed according to specialty list limitation.
For further information, please refer to the full prescribing information published at www.swissmedinfo.ch. Astellas Pharma AG, Richtiring 28, 8304 Wallisellen.

Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Reinhard Dummer, Zürich



? Welches waren für Sie die Highlights am ASCO 2022?

In der klinischen Melanomforschung wird sehr intensiv zum Thema adjuvante Therapie und neoadjuvante Therapie in Frühstadien geforscht. Dazu wurden in Chicago neue Ergebnisse präsentiert. Es gab zum Beispiel ein weiteres Update zur Keynote716 Studie, die die Wirkung von Pembrolizumab im Frühstadium des Melanoms untersucht. Dabei wird Pembrolizumab gegen Placebo verglichen. Frühere Untersuchungen haben schon gezeigt, dass das rezidivfreie Intervall verlängert

wird. Bei der letzten Vorstellung der Ergebnisse mit verlängerter Nachbeobachtungszeit konnte jetzt auch gezeigt werden, dass die fernmetastatenfreie Zeit verlängert wird. Das Risiko wird um ca. 35% reduziert. Im Bereich der neoadjuvanten Behandlung wurde Pembrolizumab nun auch eingesetzt zur Behandlung von grossen Primärtumoren des desmoplastischen Melanoms. Diese Melanomart kommt vor allem im fortgeschrittenen Alter vor und ist klinisch schwer zu erkennen, sodass die Tumoren bei Diagnosestellung häufig sehr gross sind. Dies ist verbunden mit komplexen operativen Eingriffen. Nun wurde eine Immuntherapie mit Pembrolizumab vor dem operativen Eingriff eingesetzt. Es wurden bei ca. 60% der Patienten deutliche Rückgänge des Tumorgewebes beobachtet. In diesen Fällen konnte dann der operative Eingriff in kleinerem Umfang durchgeführt werden. In Einzelfällen wurde sogar darauf verzichtet. Auch im Stadium III werden neoadjuvante Behandlungsansätze mit Ipilimumab und Nivolumab untersucht. Prof. Christian Blank aus Amsterdam hat hier neue Ergebnisse vorgestellt. Es zeigt sich in diesem Zusammenhang, dass eine histologisch dokumentierte Regression der Metastasen nach Ipilimumab und Nivolumab eine prognostische Relevanz hat. In dieser Situation sind keine weiteren chirurgischen oder radiotherapeutischen Massnahmen notwendig und die Überlebenszeiten sind trotzdem ausgezeichnet.

Im Bereich der Behandlung der metastasierenden Melanome erfolgte eine Vorstellung der Daten zur Kombinationstherapie mit Nivolumab und Relatlimab, einem Antikörper gegen den Checkpoint LAG-3. Hier kann die Kombinationsbehandlung mit diesen beiden Antikörpern gegenüber der Monotherapie mit Nivolumab zu einem verbesserten progressionsfreien Intervall, einem verbesserten Überleben und zu höheren Ansprechraten führen bei fast identischer Toxizität. Diese Ergebnisse haben in den USA bereits zur Zulassung der Kombinationstherapie geführt. Ich gehe davon aus, dass in Zukunft viele Patienten mit Risikofaktoren diese Kombinationsbehandlung statt der Monotherapie mit Anti-PD1 Antikörpern erhalten werden.

Weitere Highlights für mich waren die frühen Ergebnisse für die Verwendung von MDM-2 Inhibitoren bei Merkelzellkarzinom. Hier scheint sich eine neue Substanzgruppe in der Klinik zu etablieren.

? Welche Resultate/Erkenntnisse haben Sie überrascht? Positiv oder negativ und welche sind «practice changing?»

Positiv überrascht hat mich der MDM-2 Inhibitor. Practice changing sind die erneuten Berichte zu bereits teilweise vorgestellten Studien. In der adjuvanten Therapie für Stadium II Melanome die zukünftige Verwendung von Pembrolizumab. Bei den metastasierenden Melanomen wird neu die Kombination Nivolumab und Relatlimab von Bedeutung sein. And last but not least, die vorgestellten Daten zur Wirksamkeit von der Triple-Therapie Atezolizumab, Vemurafenib und Cobimetinib bei fortgeschrittenen Hirnmetastasen sind ebenfalls spannend und werden Bedeutung haben für die Behandlung dieser Patienten.

? Welche Erkenntnisse hatten für Ihre tägliche Praxis die grösste Bedeutung?

Der Einsatz von Pembrolizumab im Stadium II.

? Welches sind die Bereiche mit dem grössten Forschungsbedarf?

Patienten mit Hirnmetastasen sind auf jeden Fall zu wenig untersucht.

? Ist die Schweiz als Forschungsplatz ausreichend repräsentiert?

Meiner Meinung nach ist die Schweiz viel zu wenig repräsentiert. Die klinische Forschung in der Schweiz mit dem hohen medizinischen Niveau ist international verglichen unterrepräsentiert. Das liegt teilweise auch daran, dass jeder alles machen möchte und eine Schwerpunktbildung für bestimmte Krankheiten sehr schwierig ist.

? Werden Sie in Zukunft das ASCO-Meeting wiederum persönlich besuchen oder werden Sie sich mit der Online-Übertragung begnügen?

Da ich bei dem ASCO Meeting sowohl Vorträge als auch Posterbeiträge hatte und viele persönliche Besprechungen wissenschaftlicher Natur, werde ich in Zukunft weiter persönlich an der ASCO teilnehmen.

▼ Eleonore E. Droux

Metastasiertes Hormon-sensitives Prostatakarzinom (mHSPC)

Überlebensvorteil mit Enzalutamid auch nach mehr als fünf Jahren

Bei Patienten mit einem mHSPC wird mit Enzalutamid ein Überlebensvorteil erreicht und dieser ist auch noch nach fünf Jahren nachweisbar.

In der Phase-3-ENZAMET-Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einem mHSPC von der antiandrogenen Therapie mit Enzalutamid prognostisch profitieren. Jetzt wurden erstmals Langzeitdaten für das OS, nämlich über mehr als fünf Jahre präsentiert.

Eingeschlossen in diese Studie waren 1,125 Patienten mit einem mHSPC. Verglichen wurde randomisiert die Gabe von Enzalutamid mit der einer Standard Testosteron-Suppression. Bei einer Interimsanalyse im Jahr 2019 fand sich eine signifikante Abnahme des Sterberisikos unter Enzalutamid von 33% ($p = 0,002$) im Vergleich zur Standardtherapie.

Drei Jahre nach dieser Interimsanalyse, also nach insgesamt mehr als fünf Jahren (68 Monate), zeigte sich bei der Zweit-Analyse, dass der Überlebensvorteil anhält. Während in der Enzalutamid-Gruppe das OS noch nicht erreicht war, lag dieses in der Standardgruppe bei 73,2 Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag unter Enzalutamid bei 67% vs. 57% unter dem Standard. Dabei ist zu berücksichtigen, dass 76% der Patienten im Kontroll-Arm im Verlauf der Studie auf Enzalutamid wechselten. Der Überlebensvorteil bei Enzalutamid zeigte sich in allen Subgruppen. «Diese Daten sind sehr robust», so der Studienautor Prof. Ian D. Davis, Australien. Doch für Patienten mit einem hohen Risiko, insbesondere bei einem grossen Tumolvolumen, sei eine Triple-Therapie aus Testosteron-Suppression, Enzalutamid und Docetaxel am effektivsten.

LBA 5004

▼ PS

NSCLC mit KRAS-Mutation

KRAS-Inhibitor Adagrasip bewährt sich bei Hirnmetastasen

Patienten mit einem KRAS-mutierten NSCLC entwickeln in fast 50% ZNS-Metastasen und dies ist mit einer besonders schlechten Prognose assoziiert. Der neue KRAS-Inhibitor Adagrasip bindet irreversibel und selektiv an das mutierte KRAS.

Pharmakologische Daten konnten zeigen, dass die Substanz gut ins Gehirn penetriert. Auch zeigte sich in experimentellen Studien eine Regression der Hirnmetastasen. Im Rahmen der KRYSTAL-1-Studie, einer Phase 1/2 –Studie, wurde die Substanz jetzt bei NSCLC-Patienten mit Hirnmetastasen und einer KRAS-Mutation untersucht und zwar sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit anderen Anti-Tumor-Substanzen. Eingeschlossen wurden 25 Patienten ohne Vorbehandlung der Hirnmetastasen. Das mediane Follow up betrug 6,6 Monate.

Die ORR bzgl. Hirnmetastasen lag bei 31,6%, die Kontrollrate (DCR) bei 84,2%. Die mediane DOR war nicht erreicht. Das mediane PFS lag bei 4,2 Monaten. Liquor-Untersuchungen ergaben eine gute Penetration ins Gehirn. Das systemische ORR betrug 35%, das DCR 80,0%, das mediane DOR 9,6 Monate und das mediane PFS 5,6 Monate.

Was die Sicherheit betrifft, so ergaben sich keine neuen Gesichtspunkte. 96% der Patienten erlitten Nebenwirkungen, aber nur bei 36% waren diese vom Schweregrad 3. «Diese ersten Daten sind überzeugend dahingehend, dass mit Adagrasip eine neue Substanz bei Hirnmetastasen zur Verfügung steht», so der Studienautor Dr. Joshua K. Sabari, New York.

LBA9009

▼ PS

N-803 und BCG-Instillation bei Patienten mit nicht muskulinvasivem Blasenkarzinom

Seit Jahrzehnten ist BCG ein Standard für die Blaseninstillation bei Patienten mit nicht muskulinvasivem Blasenkarzinom. Patienten, welche darauf nicht oder nicht mehr Ansprechen waren im Fokus dieser Studie (QUILT 3.032), welche eine neue Substanz N-803 zusammen mit BCG bei diesem Patientenkollektiv untersuchte. Letztlich geht es darum, die Zystektomie möglichst lange oder überhaupt vermeiden zu können. N-803 ist ein auf Interleukin-15 basierender Fusionsprotein-Komplex (IL-15RaFc) und es wird vermutet, dass diese Substanz zusammen mit BCG die NK-Zellen sowie durch BCG auch die T-Zell

Rekrutierung stark induziert und damit vermehrt. Dies führt dann zu einem erhöhten klinischen Ansprechen und verlängert das DFS. In dieser weiterhin offenen multizentrischen open-label QUILT 3.032 Studie wurden bisher 160 Patienten mit «non-muscle-invasive bladder carcinoma in situ» (cohort A, n = 84) oder papillärem Urothelkarzinom (cohort B, n = 77) welche auf BCG nicht angesprochen haben mit intravesikal N-803 400 µg plus BCG 50 mg wöchentlich für 6 Wochen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie für bis zu 2 Jahren behandelt. Der primäre Endpunkt für die Kohorte A war

die Inzidenz der CR rate (CR) vom carcinoma in situ zu jedem Zeitpunkt. Der primäre Endpunkt für die Kohorte B war das DFS nach 12 Monaten. Sekundäre Endpunkte waren die Dauer der CR, die Vermeidung von Zystektomie und Zeit bis zur Zystektomie. Das mediane Alter der vorwiegend männlichen Patienten (83%) war 72.3 Jahre. Die mediane Anzahl von transurethralen Tumorsektionen war 4, und die mediane Anzahl von BCG Behandlungen war 16.6 in Kohorte A und 12.3 in Kohorte B. Auch intravesikale Chemotherapien, Antibody-Drug Conjugates und Immuntherapien wurden als

Vorbehandlungen dokumentiert. Patienten mit carcinoma in situ hatten eine CR Rate von 71% mit einer Response Duration von median 26.6 Monaten. Nach ≥ 24 Monaten waren noch 53.2% in anhaltendem Ansprechen. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 23.9 Monaten waren 84% der Patienten insgesamt und 91% der Responder ohne Zystektomie. 96.4% hatten nach 2 Jahren keine Zeichen einer muskulinvasiven Erkrankung. Das Urothelkarzinom spezifische OS war 100% in allen Gruppen. Für Patienten mit papillärem Urothelkarzinom war das mediane DFS 19.3 Monate, 12-Monate DFS war 55%, und 24-Monate DFS war 48%. Nach einer Beobachtungszeit von 20.7 Monaten konnte eine Zystektomie in 94% vermieden werden. Bei den 4 Responders war die mediane Zeit bis zur Zystektomie 12.9 Monate und 7.8 Monate bei den 8 Nonresponders. Pharmacokinetische Daten zeigten keine Hinweise auf systemisch nachweisbares N-803. Die Nebenwirkungen waren mild mit Grade 1-2 Dysurie (22%), Pollakisurie (20%), Hämaturie (17%), Fatigue (16%), und Harndrang (12%). Grad >3 Toxizitäten oder Immun-bezogene Toxizitäten wurden nicht beobachtet. Nun braucht es Phase-3 Daten um den Stellenwert dieser aktiven Kombination auch gegenüber Pembrolizumab zu vergleichen.

▼ ThC

4508

Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

Im Vergleich mit Cabazitaxel ist LuPSMA überlegen

Lutetium-PSMA ist ein Radiotherapeutikum, bei dem radioaktives Lutetium mit einem Antikörper verbunden ist, der an das Prostata-spezifische Membran-Antigen (PSMA) bindet. Es wird so im Tumor angereichert und führt zum Zelltod.

Bereits in einer früheren Auswertung einer Studie (ANZUP 1603), in der LuPSMA mit Cabazitaxel verglichen wurde, konnte bei 219 Patienten mit einem mCRPC, die unter der Chemotherapie mit Docetaxel einen Progress entwickelt hatten, gezeigt werden, dass im Hinblick auf die PSA Response Rate, aber auch beim PFS LuPSMA der Chemotherapie mit Cabazitaxel überlegen ist. Jetzt wurden erstmals OS-Daten publiziert.

Nach einem medianen Follow up von 36 Monaten waren 70/101 Patienten in der Cabazitaxel-Gruppe und 77/99 Patienten in der LuPSMA-Gruppe verstorben. Eine Folgetherapie erhielten 21 Patienten in der Cabazitaxel-Gruppe und 20 Patienten in der LuPSMA-Gruppe. Das OS war in beiden Gruppen vergleichbar, nämlich 19,1 Monate unter LuPSMA vs. 19,6 Monate unter Cabazitaxel.

«LuPSMA ist eine geeignete Strategie für mCRPC Patienten mit einem Progress unter Docetaxel, es zeigt weniger Nebenwirkungen, ist also verträglicher und die Response-Rate ist höher», so der Studienautor **Dr. Michael S. Hofman**, Melbourne.

▼ PS

Abstract 5000

Einfach Frei^{1,2}

Erleada®
Apalutamid Filmtabletten

EINFACH STARK
mit signifikantem Überlebensvorteil^{1,2,a}

FREI
in der Therapiesequenz des
Prostatakarzinoms^{1,2,b}

EINFACH FÜR ALLE
mHSPC Patienten^{2,c}
nmCRPC Patienten^{1,d}

KASSENZULÄSSIG
BEI mHSPC^{3,#}

¹ Smith MR et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. Eur Urol. 2020 Sep 6;S0302-2838(20)30628-X. ² Chi K et al. Apalutamide in Patients with Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. J Clin Oncol. 2021.https://doi.org/10.1200/JCO.20.03488. ³ Spezialitätenliste Bundesamt für Gesundheit unter <http://spezialitaetenliste.ch> (01.11.2020)

^a Gegenüber ADT; TITAN-Studie: HR=0,67; 95% KI: 0,51–0,89; p=0,005; SPARTAN-Studie: HR=0,78; 95% KI: 0,64–0,96; p=0,016. ^b Im späteren Stadium des mCRPC nicht zugelassen. ^c Unabhängig von Ausmass oder Risiko der Erkrankung (high-/low-volume, Gleason Score, neu-/zuvor-diagnostiziert) oder der Vortherapie (Docetaxel, ADT, lokale Therapien). ^d Unter ADT, mit PSA-Verdopplungszeit ≤ 10 Monate und ohne Fernmetastasen. ^e Die Kassenzulassung ist mit Limitatio

GEKÜRZTE FACHINFORMATION ERLEADA®

Erleada® Apalutamid 60 mg Filmtabletten. **I:** In Kombination mit einer Androgen-deprivationstherapie (ADT) für erwachsene Patienten mit einem Prostatakarzinom entweder nicht-metastasiert und kastrationsresistent (nmCRPC), bei denen ein hohes Risiko für eine Entwicklung von Metastasen insbesondere bei PSADT ≤ 10 Monate besteht, oder metastasiert und hormon-sensitiv (mHSPC). **D:** 240 mg (4 Filmtabletten zu 60 mg), verabreicht als orale, tägliche Einmaldosis; Filmtabletten werden als Ganzes geschluckt, alternative Art der Anwendung (Dispergieren in Apfelmus) beachten; Dosisanpassungen beachten. **KI:** Bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung sowie bei Frauen ohne indizierte Erkrankung oder die schwanger sind oder schwanger werden können. **VM:** Vorsicht bei Patienten mit einer Prädisposition oder beim Auftreten von ischämischen Herzkrankheiten, kürzlich aufgetretenen kardiovaskulären Erkrankungen, Krampfanfällen, Stürzen, Frakturen sowie QT-Verlängerungen; Massnahmen der Kontrazeption für Männer und Frauen beachten (da fötale Entwicklungsstörungen möglich). **UAW:** Sehr häufig ($\geq 1/10$): Arthralgie, Diarrhö, Fatigue, Frakturen, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Hautausschlag, Hitzewallung, Hypertension sowie Sturz. Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$): Dysgeusia, ischämische zerebrovaskuläre Störungen, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Hypothyreose, ischämische Herzkrankheit, Muskelkrampf sowie Pruritus. **IA:** QT-Intervall verlängernde Arzneimittel, CYP3A4- und CYP2C8-Hemmer oder Induktoren sowie Substrate von BCRP, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8/9/19, OAT3, OATP1B1, P-gp und UGT. **Packungen:** Blistertabletten mit 112 Filmtabletten (4x28). **Abgabekat.:** B; ausführliche Informationen: www.swissmedicinfo.ch. **Zulassungsinhaber:** Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug. (CH_CP-219182)

Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Miklos Pless, Winterthur



? Welches waren für Sie die Highlights am ASCO 2022?

Wie für die meisten Teilnehmenden waren auch für mich die Resultate der DESTINY-BREAST 04-Studie sehr eindrücklich, welche zeigte, dass Trastuzumab Deruxtecan auch bei Patientinnen mit einer tiefen Her2-Expression äusserst wirksam war. Es war darum auch gut nachvollziehbar, dass diese Präsentation eine Standing Ovation erhielt. Im Lungenfeld, meinem Spezialgebiet, hat es in diesem Jahr keine practice changing-Highlights gegeben. Weitere Highlights für mich waren die frühen Ergebnisse für die Verwendung von MDM-2 Inhibitoren bei Merkelzellkarzinom. Hier scheint sich eine neue Substanzgruppe in der Klinik zu etablieren.

? Welche Resultate/Erkenntnisse haben Sie überrascht? Positiv oder negativ und welche sind «practice changing?»

Überraschend waren für mich die negativen OS-Daten der PALOMA-2-Studie, das hätten wir nicht erwartet bei dem grossen PFS-Benefit. Wichtig waren auch die negativen Daten der DETERMINATION-Studie, die erneut belegen, dass eine autologe Stammzelltransplantation beim Myelom zwar das PFS verlängert, aber keinen Einfluss auf das OS zu haben scheint. Eine sehr sorgfältige Patientenselektion ist jetzt für die Indikationsstellung der autologen Stammzelltransplantation wichtig.

? Welche Erkenntnisse hatten für Ihre tägliche Praxis die grösste Bedeutung?

Am interessantesten waren die Daten mit Substanzen in früher Entwicklung, besonders zu erwähnen sind die ersten Erfolge bei der Behandlung von p53-defizienten Tumoren (Abstract 3008). Es gelang Forschern vom MD-Anderson mit dem Medikament PC14586 eine

spezifische p53-Mutation (Y220C) zu korrigieren. Bei der Phase-I-Studie mit den höheren Dosen des Medikamentes wurde bei 32% der Patienten mit verschiedenen p53-mutierten Tumoren ein Ansprechen beobachtet. Das ist sehr eindrücklich für eine Mutation die bisher als vollständig unbehandelbar galt. Ausserdem ist das meines Wissens das erste Medikament, welches intrazellulär die Funktion eines Proteins wiederherstellt.

? Welches sind die Bereiche mit dem grössten Forschungsbedarf?

Den grössten Forschungsbedarf sehe ich weiterhin im Gebiet der Glioblastome und Pankreastumore, hier sind die Resultate leider nach wie vor nicht so erfolgsversprechend wie man sich das erhoffen würde. In den letzten paar Jahren konnte sich auch keine wirklich neue Behandlung im Kolonbereich durchsetzen. Für diese grosse Patientengruppe wären mehr Fortschritte sehr wünschenswert.

? Ist die Schweiz als Forschungsplatz ausreichend repräsentiert?

Hervorheben möchte ich die Posterpräsentation der Urogenitalgruppe, die beim Blasenkarzinom die Wirksamkeit einer neoadjuvanten Chemo und Immuntherapie zeigte (SAKK 0617). Die positiven Resultate wurden mit grossem Interesse aufgenommen.

? Werden Sie in Zukunft das ASCO-Meeting wiederum persönlich besuchen oder werden Sie sich mit der Online-Übertragung begnügen?

Ja, soweit es mir möglich ist komme ich gerne persönlich vorbei. Die elektronischen Hilfsmittel sind unterdessen so gut, dass die Vorträge problemlos auch von zu Hause beobachtet werden können, aber der Austausch mit Kollegen und das Aufbauen eines Netzwerkes ist für mich gerade in meiner neuen Funktion in der SAKK von grossem zusätzlichen Wert. Ich schätze auch den Enthusiasmus und den Optimismus den man von einem guten Meeting mit nach Hause nimmt.

▼ Eleonore E. Droux

Frühes triple-negatives Mammakarzinom

Metronomisches Capecitabine verlängert das DFS

Im Rahmen der SYSUCC-001-Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patientinnen mit einem operierten triple-negativen Mammakarzinom eine metronomische Capecitabine-Therapie über 1 Jahr das DFS signifikant verlängert und dies ohne unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen.

Aufgenommen in diese Phase-3-Studie wurden 460 Frauen mit einem operablen triple-negativen Mammakarzinom im Stadium IB-IIIC. Sie erhielten postoperativ randomisiert Capecitabine (650 mg/m² zweimal täglich) über 1 Jahr, metronomisch also in einem adjuvanten Setting. Verglichen wurde die Chemotherapie mit der Standardtherapie. Primärer Endpunkt war das DFS, sekundäre Endpunkte DDFS und OS und die Sicherheit.

Bei einem medianen Follow up von 57 Monaten lag die DFS-Rate in der Capecitabine-Gruppe bei 83% im Vergleich zu 73% in der Standard-Gruppe. Der Unterschied war statistisch signifikant (p = 0,027). Das DDFS, also die Rate an Fernmetastasen-freiem Überleben, betrug unter Capecitabine 85% vs. 76%. Bei der 5-Jahres-Überlebensrate gab es aber keinen signifikanten Unterschied (86% vs. 81%).

Capecitabine wurde gut vertragen und 91% führten die Therapie über 1 Jahr bis zum Ende der Studie durch. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Hanf-Fuss-Syndrom (45,2%), Leukopenie (23,5%), Bilirubinerrhöhung (12,7%) und Abdominalbeschwerden (6,8%). Diese waren überwiegend Schweregrad 1/2. «Metronomisches Capecitabine entfaltet eine antitumoröse Wirkung, wobei im Hinblick auf die Verhinderung von Fernmetastasen die Hemmung der Angiogenese und die Immunstimulation eine Rolle spielen dürften», so die Studienautorin Dr. Xi Wang, Guangzhou.

▼ PS

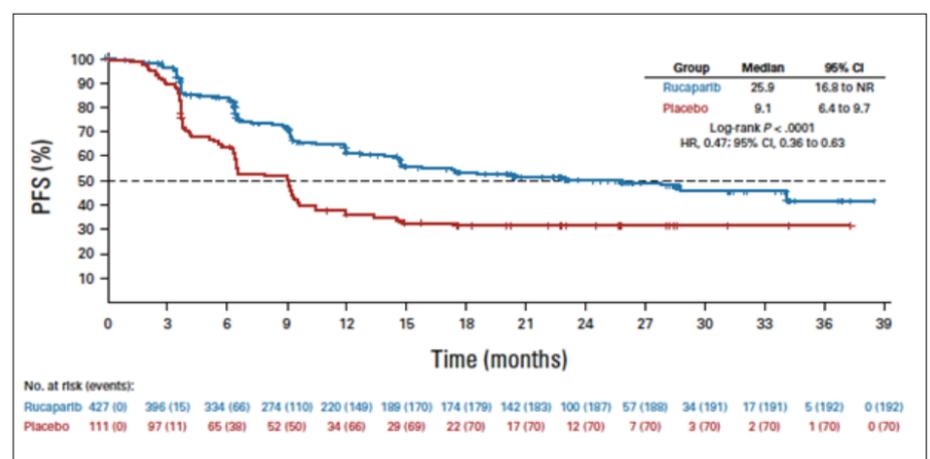
#507

LBA 5500 Athena Gynäkologie Rucaparib Studie

Diese grosse Phase 3 Studie untersuchte die Maintenance Erstlinien Mono-Therapie mit dem PARP-Inhibitor Rucaparib in der Erstlinientherapie für Ovarialkarzinom Patientinnen mit Stadium III-IV, high-grade Histologie, welche auf die Primärtherapie (operative Zytoreduktion und anschliessende Platinumbasierte 2er Kombinationstherapie) angesprochen haben (R0/komplette Resektion). Es wurden Patientinnen auch ohne BRCA1 und BRCA2 (BRCA) Mutationen, «homologous recombination deficiency» (HRD) oder Hochrisiko Charakteristika wie Resttumor nach Operation eingeschlossen. Die Randomisation erfolgte 4:1 mit oral Rucaparib 600 mg 2x/Tag versus Placebo. Stratifikation erfolgte nach HRD Status, «Residual Disease» nach Chemotherapie und Zeitpunkt der Operation. Der primäre Endpunkt war das PFS.

Bis März 2022 wurde 427 und 111 Patientinnen randomisiert für Rucaparib oder Placebo (HRD Population: 185 v 49). Das mediane PFS betrug 28.7 Monate für den Verumarm mit Rucaparib versus 11.3 Monate für Placebo in der HRD Population (HR, 0.47; 95% CI, 0.31-0.72) und 12.1 Monate versus 9.2 Monate. In der HRD-negativen Population (HR, 0.65; 95% CI 0.45-0.95). Für die Intension to Treat Population waren die Resultate: 20.2 Monate (15.2 to 24.7) versus 9.2 Monate (8.3 to 12.2) mit P: 0.0001; (HR, 0.52; 95% CI, 0.40 to 0.68).

Grad 3 AES waren primär die Anämie (Rucaparib, 28.7% v Placebo, 0%) und Neutropenie (14.6% v 0.9%). Die Graphik zeigt die PFS-Kurve für die Intention-to-treat Population entsprechend der BICR (blinded independent central review). Die Arbeit wurde gleichzeitig zum ASCO im JCO 2022 am 8.6. von Monk et al. publiziert.

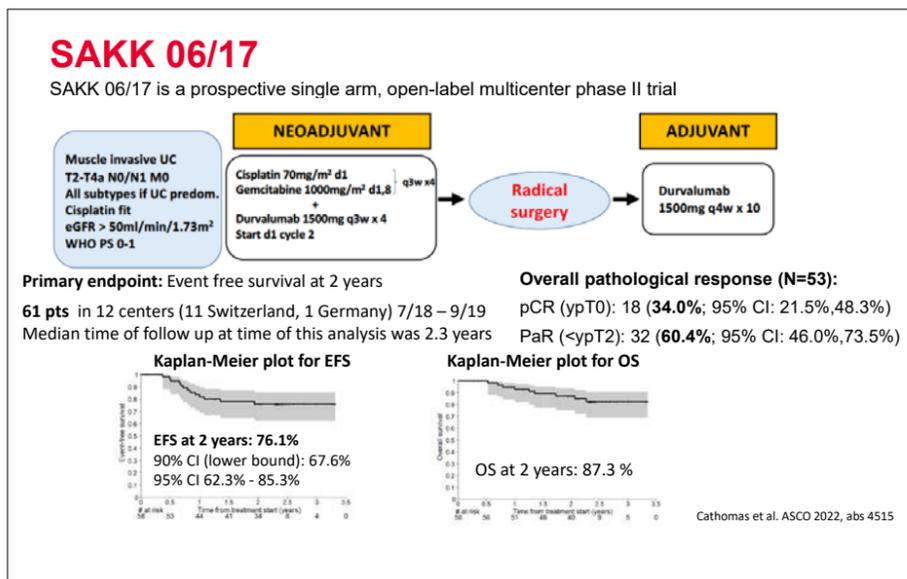


Zusammenfassend ist die Maintenance Mono-Therapie mit Rucaparib klinisch eindrücklich wirksam und es stellt sich die Frage, wie dieses Resultat in der Praxis umgesetzt wird, da zB auch Bevacizumab in der Erhaltungstherapie wirksam ist und weitere Substanzen zur Diskussion stehen. Hier wird es vergleichende Studien und Kombinationsstudien brauchen, um diese wichtigen Fragen anzugehen.

▼ ThC

SAKK präsentiert die neoadjuvante Phase-2 Studie (SAKK 06/17) für Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom

Richard Cathomas stellte die Daten einer neoadjuvanten und adjuvanten Therapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms mit Studienendpunkt zweijährigem ereignisfreiem Überleben (EFS) vor. Es wurden total 61 Patienten mit noch lokalisierten muskelinvasiven Blasenkarzinom (cT2-cT4a cN0-1) eingeschlossen. Die Patienten erhielten 4 Zyklen einer neoadjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin/Gemcitabine in Kombination mit 4 Zyklen einer neoadjuvanten Therapie mit Durvalumab. Nach erfolgter kompletter chirurgischer Tumorentfernung erhielten die Patienten zusätzlich bis maximal 10 Zyklen mit adjuvant Durvalumab. Nach 2 Jahren erreichten 76.1% der Patienten ohne lokalen Tumorprogress und ohne Metastasierung das EFS. Ein pathologisches Ansprechen (<ypT2 ypN0) erreichten 55% und bei diesen Patienten lag das 2-Jahres-EFS bei 92,9% (ypT1/a/is) bzw. 100% (ypT0). Bezüglich der Nebenwirkungen wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt: Grad 3-4 Durvalumab assoziierte bekannte reversible immunologische Nebenwirkungen wurden in 19% bzw. 7% dokumentiert. Das OS nach 2 Jahren betrug 87.3%.
Diese Daten rechtfertigen nun eine randomisierte prospektive Studie der hier untersuchten neoadjuvanten und adjuvanten Kombinationstherapie mit zusätzlich Durvalumab gegenüber der bisherigen alleinigen neoadjuvanten Cisplatin-Kombinations-Chemotherapie.



ThC

Abstract 5506 Cervix Karzinom Pembrolizumab Subgruppen von KEYNOTE-826

Von dieser grossen bereits bekannten positiven Phase 3 Studie mit 617 randomisierten Patientinnen mit fortgeschrittenem Zervixkarzinom, mit persistierendem Tumor, Rezidiv oder Metastasen wurden nun die Subgruppen-Resultate präsentiert. Die positiven PFS und OS Resultate sind bereits publiziert und nun liegen reife klinisch interessante Auswertungen für die diversen Subgruppen vor. Die Patientinnen wurden 1:1 randomisiert in Pembrolizumab 200mg alle 3 Wochen versus Placebo für bis zu 35 Zyklen und erhielten als Chemotherapie Paclitaxel 175mg/m² und Cisplatin 50mg/m² oder Carboplatin AUC 5 und Bevacizumab 15mg/kg war als weitere Option freigestellt. Der primäre Endpunkt ist zweifach: PFS und OS für PD-L1 CPS >1, CPS ≥10 sowie die Gesamtpopulation.
Die hier interessierenden Subgruppen wurden definiert als: Bevacizumab Einsatz ja oder nein, Histologischer Typ Plattenepithel versus Adenokarzinom und Adenosquamöse Histologie, Cis- oder Carboplatin Einsatz und vorangehende Chemoradiotherapie

ja oder nein. Mit einem medianen Follow-up von 22 Monaten mit Stichtag 3 Mai 2021 sind die Resultate für alle Subgruppen grundsätzlich positiv, aber in verschiedenem Ausmass. Dass auch der Einsatz von Bevacizumab relevant ist, wird aus diesen Daten ebenso ersichtlich. Die Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Erfreulich ist auch, dass mit einer mittleren Beobachtungszeit im Verumarm verschiedene OS Daten noch nicht erreicht sind und wir im weiteren Verlauf noch weitere OS Verbesserungen erwarten dürfen. Somit ist nach vielen Jahren der Stagnation für viele Patientinnen mit rezidiertem oder metastasiertem Zervixkarzinom die Prognose klar verbessert worden.

ThC

| Subgroup (N) | Median PFS (mo) Pembro | Median PFS (mo) Pbo | PFS, HR (95% CI) | Median OS (mo) Pembro | Median OS (mo) Pbo | OS, HR (95% CI) |
|--------------------|------------------------|---------------------|------------------|-----------------------|--------------------|------------------|
| With bev (389) | 15.2 | 10.2 | 0.61 (0.47-0.79) | Not reached | 24.7 | 0.63 (0.47-0.87) |
| Without bev (228) | 6.3 | 6.2 | 0.74 (0.54-1.01) | 16.8 | 12.6 | 0.74 (0.53-1.04) |
| Squamous (447) | 10.4 | 6.9 | 0.63 (0.50-0.80) | 23.5 | 14.2 | 0.61 (0.47-0.80) |
| Non-squamous (169) | 11.6 | 8.4 | 0.66 (0.43-1.00) | Not reached | 21.3 | 0.76 (0.47-1.23) |
| Carboplatin (495) | 10.2 | 7.4 | 0.69 (0.55-0.86) | 21.4 | 15.9 | 0.69 (0.54-0.89) |
| Cisplatin (120) | 15.2 | 8.4 | 0.47 (0.28-0.77) | Not reached | 21.3 | 0.59 (0.32-1.09) |
| Prior CRT (243) | 10.3 | 6.3 | 0.62 (0.45-0.86) | 21.3 | 12.6 | 0.64 (0.45-0.91) |

Second-line beim NSCLC

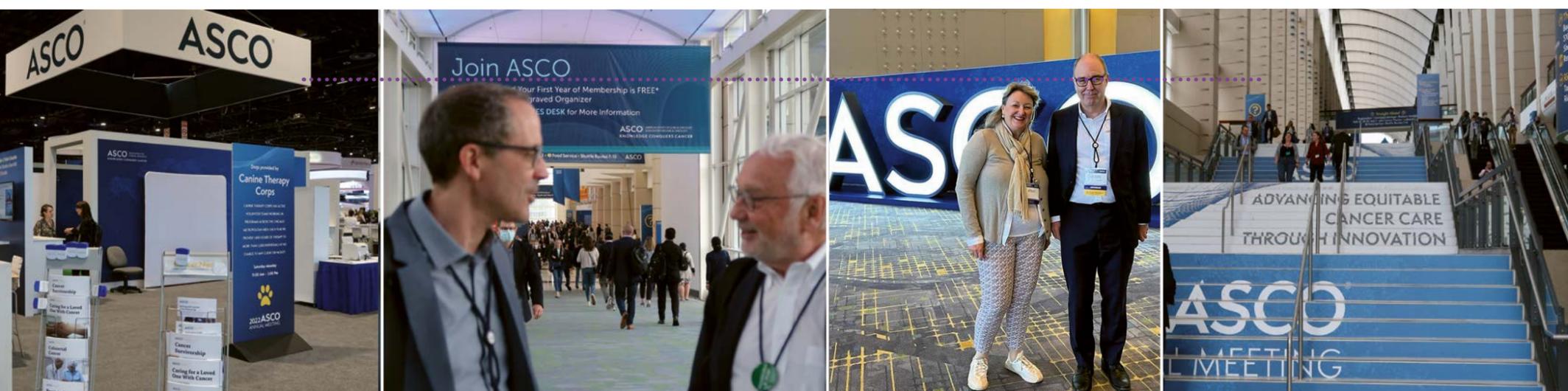
Ramucirumab durchbricht die Checkpoint-Inhibitor-Resistenz

Neue Daten beim fortgeschrittenen NSCLC sprechen dafür, dass bei einem Versagen der First line-Immuntherapie die zusätzliche Gabe von Ramucirumab effektiver ist als eine Chemotherapie

Die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren hat die Therapie des fortgeschrittenen NSCLC revolutionär verbessert. Was aber tun, wenn unter dieser Therapie ein Progress eintritt? Wenn Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC, die in der First line einen Checkpoint-Inhibitor wie Pembrolizumab (Keytruda®) erhalten haben, im weiteren Verlauf eine Checkpoint-Inhibitor-Resistenz entwickeln, wird in Allgemeinen eine Chemotherapie mit Docetaxel plus dem Angiogenese-Hemmer Ramucirumab (Cyramza®), einem VEGF-Rezeptor-Inhibitor, eingeleitet. Im Rahmen der Phase-2-Lung-MAP-Substudie (S1800A) wurde dieser Second line-Chemotherapie-basierte Standard mit der Kombination Pembrolizumab plus Ramucirumab verglichen. Eingeschlossen wurden 130 Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC, die eine Resistenz gegenüber dem Checkpoint-Inhibitor entwickelt hatten. Sie erhielten entweder die Kombination Pembrolizumab plus Ramucirumab oder eine Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes evtl. in Kombination mit Ramucirumab. Mit der Kombination Pembrolizumab plus Ramucirumab wurde eine signifikante Verbesserung des OS erreicht (14,5 Monate vs. 11,6 Monate) (p=0,05). Doch beim PFS und ORR konnte dieser Benefit nicht dokumentiert werden. «Die Daten sprechen dafür, dass mit dieser Kombination die Checkpoint-Inhibitor-Resistenz durchbrochen werden könnte», so die Studienautorin **Dr. Christine Bestvina**, Chicago.

PS

Abstract 9004



ASCO-Update: Zielgerichteter Therapieansatz beim Melanom im klinischen Alltag

Aktuelle 5-Jahres-Daten* belegen anhaltenden Langzeitnutzen

Die Kombination eines BRAF-Inhibitors mit einem MEK-Inhibitor gehört heute zu den Standardtherapien des fortgeschrittenen BRAFV⁶⁰⁰-mutierten malignen Melanoms (1). Erste Erkenntnisse aus dem Versorgungsalltag von Melanom-Patient*innen unter Encorafenib plus Binimetinib deuten zudem auf eine adäquate Sicherheit hin (6,7). Das bisher beobachtete Verträglichkeitsprofil stimmt weitgehend mit den Ergebnissen der COLUMBUS*-Studie (mediane Nachverfolgungszeit: 14,2 Monate) überein (4–12).

Eine zielgerichtete Therapieoption bei einem BRAFV⁶⁰⁰-mutierten malignen Melanom im fortgeschrittenen, nicht-resezierbaren oder metastasierten Stadium ist die Kombination aus Encorafenib plus Binimetinib (2-12). Für diese Wirkstoffkombination konnte in der klinischen Phase-III-Studie COLUMBUS eine Überlegenheit gegenüber einer Vemurafenib-Monotherapie nachgewiesen werden (8-9). Aktuelle 5-Jahres-Daten (mediane Nachverfolgungszeit bezogen auf das Gesamtüberleben: 70,4 Monate) bestätigen diese Ergebnisse und belegen einen anhaltenden Langzeitnutzen (3-4, 12). «Das Verträglichkeitsprofil ist auch nach 5 Jahren konsistent, mit zunehmender Behandlungsdauer nahm die Belastung durch unerwünschte Ereignisse sogar ab», berichtete Prof. Ralf Gutzmer (Minden) bei einer Pressekonferenz von Pierre Fabre. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (≥ 30 %; alle Grade) unter der Kombinationstherapie, wie Übelkeit (44 %) (3), Durchfall (39 %) (3), Erbrechen (33 %) (3), Arthralgie (33 %) (3), Fatigue (30 %) (3) treten vor allem im ersten halben Jahr auf, so Prof. Gutzmer. Er betonte, dass die Kombinationstherapie aus Encorafenib plus Binimetinib insgesamt einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Patient*innen zeige (11). Laut Gutzmer unterstreicht dies die klinische Bedeutung dieser Therapieoption bei Patient*innen mit einem fortgeschrittenem BRAFV⁶⁰⁰-mutierten malignen Melanom.



Prof. Dr. med. Ralf Gutzmer

«BRAF-/MEK-inhibitionsbezogene Nebenwirkungen treten in der Regel in den ersten Therapie-wochen auf und nehmen dann in Häufigkeit über die Zeit ab. Bei einer engmaschigen Überwachung zu Beginn der Therapie, sind diese zumeist nicht therapielimitierend»

In einer laufenden Beobachtungsstudie (BERING^{MELANOMA}) werden momentan Wirksamkeit und Sicherheit von Encorafenib plus Binimetinib in einer Patientenpopulation untersucht, die den klinischen Alltag abbildet (5-6). Ein Interim-Snapshot, welcher auf dem ASCO Annual Meeting 2022 vorgestellt wurde, zeigte jetzt, dass das Verträglichkeitsprofil weitgehend mit den Daten aus der COLUMBUS-Studie übereinstimmt (4-12). Neue Sicherheitssignale traten nicht auf, obwohl die Patientengruppe im Vergleich mit COLUMBUS eine schlechtere Ausgangsposition hinsichtlich hoher LDH-Werte und Hirnmetastasen bei Studienbeginn aufwies (4-12).

Kombinationstherapie zeigt in frühen Daten intrakranielle Wirksamkeit

In der sogenannten EBRAIN-MEL-Studie wird die Wirksamkeit der Kombination Encorafenib plus Binimetinib in potentieller Kombination gefolgt von einer Strahlentherapie bei Melanom-Patient*innen mit BRAFV⁶⁰⁰-Mutation und asymptomatischen sowie symptomatischen Hirnmetastasen untersucht (13). In einer vorläufigen Analyse zeigte sich eine intrakranielle Wirksamkeit bei akzeptablem Sicherheitsprofil (11). «Aus der Studie lassen sich zudem erste wichtige Rückschlüsse zur Abfolge verschiedener Therapielinien und Patientensubgruppen sowie zur Kombination von verschiedenen Interventionen ziehen», betonte Prof. Gutzmer. Obwohl eine längere Nachbeobachtung erforderlich ist, um die Wirksamkeit abschließend beurteilen zu können, geben die vorläufigen Ergebnisse Hinweise auf einen potenziell praktikablen Therapieansatz aus medikamentöser Kombinationstherapie mit nachfolgender Strahlentherapie (13).

*mediane Nachverfolgungszeit bezogen auf das Gesamtüberleben: 70,4 Monate

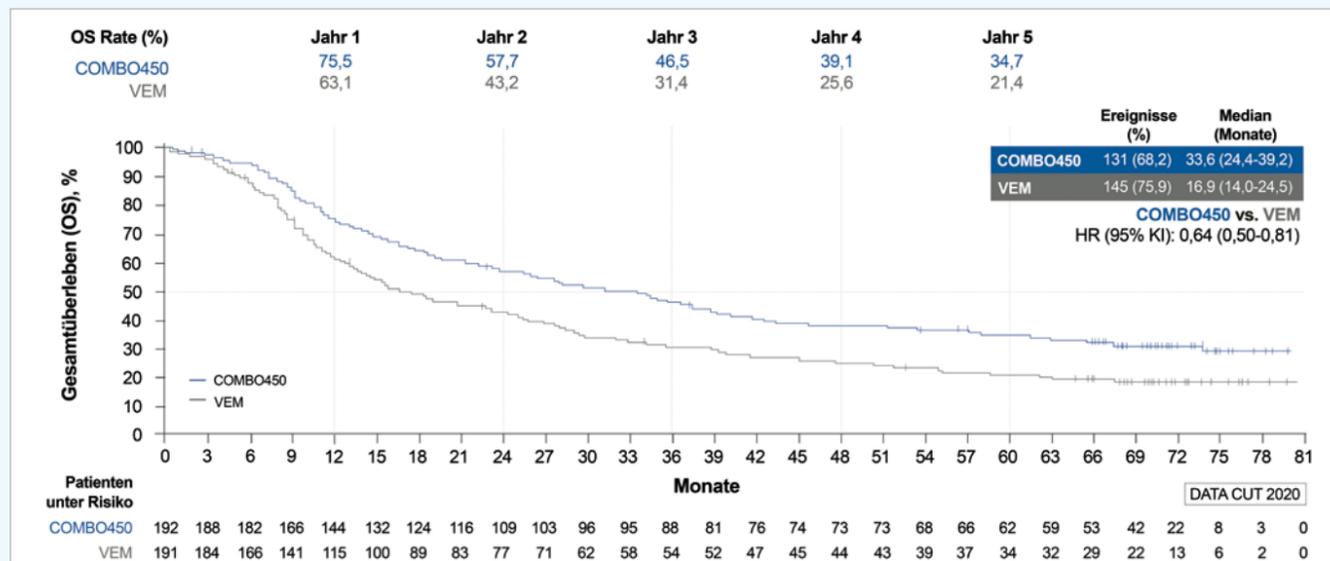


Abb. 1: Gesamtüberleben (OS) (modifiziert nach (11)): Das mediane Gesamtüberleben (OS) für die Kombinationstherapie aus Encorafenib + Binimetinib (COMBO450) betrug 33,6 Monate vs. 16,9 Monate mit Vemurafenib (VEM) (mediane Nachverfolgungszeit 70,4 Monate bezogen auf das Gesamtüberleben) (11).

Literatur:

1. Michielin O et al.: Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019; 30: 1884-1901
2. Fachinformation Encorafenib, Pierre Fabre Médicament, DE/AT: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bratfovi>, CH: <https://www.swissmedicinfo.ch>.
3. Fachinformation Binimetinib, Pierre Fabre Médicament, DE/AT: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mektovi>, CH: <https://www.swissmedicinfo.ch>.
4. Dummer R et al. Five-year overall survival (OS) in COLUMBUS: A randomized phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. Journal of Clinical Oncology. 2021; 39(suppl 15): 9507
5. Dummer R et al. 5-year update on COLUMBUS: A randomized phase III trial of encorafenib (enco) + binimetinib (bini) versus enco or vemurafenib (vem) in patients (pts) with BRAF V600-mutant melanoma. Annals of Oncology. 2021; 32(suppl 5): S867-S905
6. Richtig E et al. Encorafenib plus Binimetinib in patients with locally advanced, unresectable or metastatic BRAFV600-mutant melanoma: First data of the multicenter, multinational, prospective, non-interventional longitudinal study BERINGMELANOMA. Journal of Clinical Oncology. 2021; 39(suppl 15): 9555
7. Richtig E et al. Encorafenib plus binimetinib in patients with locally advanced, unresectable, or metastatic BRAFV600-mutant melanoma: Updated data from the multicenter, multinational, prospective, non-interventional longitudinal study BERINGMELANOMA. Journal of Clinical Oncology. 2022; 40(suppl 16): 9526)
8. Ascierto PA et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. European Journal of Cancer. 2020; 126: 33–44
9. Dummer R et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2018; 19(10): 1315–1327
10. Dummer R et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2018; 19(5): 603–615
11. Dummer R, Flaherty KT, Robert C et al. COLUMBUS 5-Year Update: A Randomized, Open-Label, Phase III Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Vemurafenib or Encorafenib in Patients With BRAF V600-Mutant Melanoma. J Clin Oncol. 2022 Jul 21;JCO2102659. Online ahead of print.
12. Gogas H et al. Quality of life in patients with BRAF-mutant melanoma receiving the combination encorafenib plus binimetinib: Results from a multicentre, open-label, randomised, phase III study (COLUMBUS). European Journal of Cancer. 2021; 152: 116–128
13. Márquez-Rodas I et al. Intracranial activity of encorafenib and binimetinib followed by radiotherapy in patients with BRAF mutated melanoma and brain metastasis: Preliminary results of the GEM1802/EBRAIN-MEL phase II clinical trial. Annals of Oncology. 2021; 32(suppl 5): S867–S905

Die aufgeführten Referenzen (zu wissenschaftlichen Studien) können Sie bei der Pierre Fabre Pharma AG anfordern.

Moderne Therapieansätze verbessern Behandlungschancen

Mithilfe verschiedener Therapiealgorithmen und Kombinationsmöglichkeiten unterschiedlicher Arzneimittel kann heute das Leben vieler Patient*innen unter Erhaltung einer guten Lebensqualität verlängert werden. Gleichzeitig wird die Forschung nach neuen Ansätzen vorangetrieben.

IMPRESSUM

Berichterstattung: Selinka/Schmitz Kommunikationsagentur

Redaktion: Thomas Becker

Anlass: Pressekonferenz FOCUS ON THE TARGET «UPDATE 2022» Mittwoch, 15. Juni 2022, 12:00–14:30 Uhr, Hamburg

Inhaltlich verantwortlich und finanziert von

Pierre Fabre GmbH, Freiburg

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach

Phase-3-Studie mit Lorlatinib bei behandlungsnaiven Patienten (Pts) mit ALK-positivem fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC): Umfassende Plasma- und Tumorgenomanalysen.

Hintergrund:

Lorlatinib, ein ALK-Tyrosinkinase-Inhibitor der dritten Generation, hat eine allgemeine und intrakranielle Aktivität bei ALK+ fortgeschrittenem NSCLC gezeigt. In der randomisierten, multizentrischen Phase-3-Studie in pts mit zuvor unbehandeltem ALK+ fortgeschrittenem NSCLC (CROWN; NCT03052608) zeigte Lorlatinib eine statis-

tisch signifikante und klinisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) gegenüber Crizotinib (Shaw AT, et al. N Engl J Med. 2020; 383: 2018-2029). Ein umfassendes molekulares Profiling der zirkulierenden Tumor-DNA (ctDNA) und des Tumorgewebes wurde durchgeführt, um molekulare Korrelate der Reaktion zu identifizieren.

Methodik:

Zu Studienbeginn (BL) waren Plasmaproben aus 134 bzw. 129 pts im Lorlatinib- bzw. Crizotinib-Arm verfügbar. Analysen lieferten Ergebnisse für Tumorgewebe (archivierte oder neue Biopsie) von 147 Punkten an beiden Armen. Plasma- und Tumor-DNA wurden mittels Next-Generation-Sequenzierung (NGS; Guardant360 bzw. TissueNext Guardant

Health, Inc.). Die objektive Ansprechrate (ORR), die Dauer des Ansprechverhaltens und die PFS auf der Grundlage des Cutoffs vom 20. September 2021, die alle durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung bewertet wurden, wurden nach dem Status der Mutation und der Tumormutationslast (TMB) zusammengefasst.

Befund:

Bei BL hatten 22% der pts keine nachweisbare ctDNA. ALK-Missense-Mutationen (n=19) oder Deletion (n=1) wurden im Plasma von 12 pts (n=5 bzw. 7 in den Lorlatinib- bzw. Crizotinib-Armen) nachgewiesen. Die meisten Punkte beherbergten 1 Mutation, aber 3 Punkte beherbergten ≥3 Mutationen. In Tumorgeweben wurde keine somatische ALK-Mutation nachgewiesen. ALK-Fusionen wurden im Plasma von 48% der pts und im Tumor von 80% nachgewiesen. EML4-ALK-Variante (v)-Subtypen waren sehr konkordant zwischen ctDNA und Tumorgewebe. Basierend auf ctDNA waren die ORRs im Lorlatinib- und Crizotinib-Arm im Allgemeinen höher und erreichten 80% bzw. 72% für EML4-ALK v1 bzw. v3 im Lorlatinib-Arm und 50% bzw. 74% im Crizotinib-Arm. Das mediane PFS wurde für v1 im Lorlatinib-Arm nicht erreicht und betrug 7,4 mo im Crizotinib-Arm; für v3 betrug mPFS 33,3 bzw. 5,5 mo. TP53-Mutationen wurden in 42% der pts mit nachweisbarer ctDNA gefunden, und ihre Anwesenheit schien die Lorlatinib-Aktivität nicht zu beeinflussen. Im Crizotinib-Arm führte das Fehlen von TP53-Mutationen zu einem längeren progressionsfreien Überleben der Pts. Diese Befunde werden im Tumorgewebe verifiziert. Bei einem mit Lorlatinib behandelten PT mit einem anhaltenden partiellen Ansprechen auf Tumorkläsionen zum Stichtag der Daten wurde eine KRAS G12V-Mutation und das Vorhandensein einer ALK-Fusion im Tumorgewebe festgestellt, bei BL wurde jedoch keine ctDNA nachgewiesen.

Schlüsse:

Pts mit unbehandeltem ALK+ fortgeschrittenem NSCLC hatten höhere ORRs und potenziell längere PFS in vordefinierten Biomarker-Untergruppen, wenn sie mit Lorlatinib behandelt wurden, verglichen mit Crizotinib in der Phase-3-Studie CROWN. Basierend auf ctDNA- und Tumorgewebeanalysen vor der Behandlung führte Lorlatinib zu einem starken klinischen Nutzen, unabhängig von der Art der ALK-Umlagerung oder dem Vorhandensein einer potenziellen Treiber-Co-Mutation. Informationen zur klinischen Studie: NCT03052608

▼ Alessandra Bearz et al.



Lorviqua® verbesserte das PFS signifikant vs. Crizotinib¹

Lorviqua® zeigte eine ausgeprägte ZNS Aktivität²

72% Reduktion des Risikos für Progression oder Tod vs. Crizotinib¹
(HR 0.28: 95% KI, 0.19 - 0.41; p<0.0001)[†]

96% der Patienten, welche mit Lorviqua® behandelt wurden, waren frei von ZNS Progression* vs. 60% der Patienten unter Crizotinib²
(HR 0.07: 95% KI, 0.03 - 0.17)

[†]p-Wert basierend auf 1-seitigem stratifiziertem Log-rank Test
^{*}in der ITT Population nach 12 Monaten

Lorviqua® wurde gegenüber Crizotinib in einer globalen, randomisierten, open-label, multizentrischen Phase III Studie mit 296 Patienten mit zuvor unbehandeltem ALK-positivem metastasiertem NSCLC getestet (CROWN-Studie).²

ALK+=Anaplastische-Lymphom-Kinase-positiv; KI=Konfidenzintervall; ZNS=Zentralnervensystem; HR=Hazard Ratio; ITT=Intention-to-treat; mNSCLC=Metastasiertes NSCLC; NSCLC=Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small-cell lung cancer); PFS=Progressionsfreies Überleben.

Referenzen:

1. Fachinformation Lorviqua® (Lorlatinib) unter www.swissmedinfo.ch, Originaltext Indikation: "Lorviqua® wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Anaplastische-Lymphom-Kinase-positivem, metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom." 2. Shaw et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2020;383:2018-29. Referenzen sind auf Anfrage erhältlich.

Lorviqua® (Lorlatinib). Indikationen: Behandlung von erwachsenen Patienten mit Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positivem, metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). **Dosierung:** 100 mg einmal täglich mit oder ohne Nahrung. Dosisanpassungen aufgrund unerwünschter Wirkungen, Interaktionen, schwerer Nierenfunktionsstörung. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Lorlatinib oder einem der Hilfsstoffe; gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Schwere Hepatotoxizität bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A Induktoren; Hyperlipidämie; Wirkungen auf das Zentralnervensystem; kardiale Ereignisse; ILD/Pneumonitis; erhöhte Lipase- und/oder Amylase; Hypertonie; Hyperglykämie; Interaktionen zwischen Arzneimitteln; enthält Laktose; Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen; Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen (nicht-hormonell) empfohlen. Mässiger Einfluss auf Fahrtüchtigkeit/Bedienen von Maschinen. **Interaktionen:** CYP3A-Hemmer; CYP3A-Induktoren; Protonenpumpeninhibitoren, H2-Rezeptorantagonisten oder lokal wirkende Antazida; CYP3A-Substrate; CYP2C9-Substrate, P-gp-Substrate. **Unerwünschte Wirkungen:** Anämie; Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Gewicht erhöht, Hyperglykämie; affektive Effekte, psychotische Effekte, mentale Zustandsänderungen; periphere Neuropathie, kognitive Effekte, Kopfschmerzen, Effekte auf Sprache; Sehstörung; Auswurf fraktion verkleinert; Hypertonie, venöse thromboembolische Ereignisse; Pneumonitis; Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Lipase erhöht, Amylase erhöht; AST und ALT erhöht; Ausschlag; Arthralgie, Myalgie; Ödem; Ermüdung; u.a. **Packungen:** Filmtabletten 25 mg: 90; Filmtabletten 100 mg: 30. Verkaufskategorie: A. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. (V014)

PP-LOR-CHE-0004 Apr 2022

Chicago: Dogs and other impressions



Checkpointinhibitoren auch bei BRAFV600 mutierten Melanompatienten mit Hirnmetastasen?

Patienten mit metastasiertem malignem Melanom und ZNS oder Lebermetastasen haben eine besonders schlechte Prognose. Gerade Patienten mit ZNS Metastasen werden zudem häufig von innovativen Studien ausgeschlossen. So besteht hier ein besonders dringender Bedarf klinische Studien mit neuen Medikamenten insbesondere auch Immuntherapien zu lancieren. In der Tricotel Studie, die R. Dummer präsentierte, wurde in der Kohorte 2 die Sicherheit und Wirksamkeit der Kombinationstherapie A + C + V bei BRAFV600-mutierten Patienten mit ZNS Metastasen (auch symptomatische Patienten mit Kortikosteroiden) untersucht. Patienten ≥ 18 Jahre alt mit MRI-dokumentierten mindestens ≥ 5 mm Hirnmetastasen in ≥ 1 Dimension und keiner Vorbehandlung für das metastasierte Stadium erhielten A (840 mg Tag1 und 15 jeden 28 Tage Zyklus) + C (60 mg täglich Tag1- 21d und dann 7 Tage Pause) + V (720 mg 2x täglich), wobei im Zyklus 1 A nicht gegeben wurde. Der primäre Studienendpunkt war die Ansprechrate ORR durch ein unabhängiges Review-Committee (IRC) und sekundär wurde die «investigator-assessed intracranial ORR», extrakranielle ORR, Gesamt ORR, DoR, disease control rate, PFS, OS und Sicherheit analysiert. Zudem wurden vordefinierte Subgruppen mit symptomatischen, steroidbehandelten und asymptomatischen Hirnmetastasen separat analysiert. Es wurden insgesamt 65 Patienten aufgenommen (median 55 Jahre, 63% Männer): 37% erhielten Steroide und/oder waren symptomatisch und 49% hatten eine erhöhte LDH. Der mediane Follow-up für alle betrug 9.7 Monate. Die intrakranielle ORR betrug 42% durch die IRC und 51% durch die Studienleiter selber. DoR und PFS sind in der Tabelle aufgeführt.

| Intracranial outcomes (N = 65). | | |
|---------------------------------|----------------|----------------|
| | IRC | Investigator |
| ORR, % (95% CI) | 42 (29-54) | 51 (38-63) |
| Median DOR, mo (95% CI) | 7.4 (5.7-11.0) | 7.4 (5.6-10.2) |
| Median PFS, mo (95% CI) | 5.3 (3.8-7.2) | 5.8 (5.4-7.4) |
| 6-mo PFS rate, % (95% CI) | 41 (28-53) | 48 (36-61) |

Patienten unter Steroiden oder mit Symptomen zeigten eine ORR von 58%, DoR von 10.2 Monaten und die PFS betrug 7.2 Monate. In asymptomatischen Patienten betrug die ORR 46%, DoR 5.7 Monate und das PFS 5.5 Monate. Von 60 Patienten, welche A + C + V erhielten, wurden Grad 3-4 AEs in 70% der Patienten dokumentiert: vor allem erhöhte Lipase (27%) und erhöhte CPK (17%) sowie «Serious AEs» (30%). Ein Therapieabbruch erfolgte in 27%. Zusammenfassend weisen diese Daten darauf hin, dass durch die Zugabe von Atezolizumab zu C + V eine verstärkte klinisch relevante intrakranielle Wirkung in dieser sehr schwierigen Population erwartet werden darf, insbesondere bei symptomatischen und Steroiden behandelten Melanompatienten mit Hirnmetastasen und dass auf dieser Grundlage weiterführende randomisierte Studien notwendig sind.

ThC

Abstrac t9515 Atezolizumab (A), cobimetinib (C), and vemurafenib (V) in patients (pts) with BRAFV600 mutation-positive melanoma with central nervous system (CNS) metastases(mets): primary results from a phase 2 Tricotel study.



IMPRESSUM

VERLAG
Aerzterverlag **medinfo** AG
Seestrasse 141 • 8703 Erlenbach
Tel. 044 915 70 80 • Fax: 044 915 70 89
info@medinfo-verlag.ch
www.medinfo-verlag.ch

VERLEGERIN & PUBLIZISTISCHE LEITUNG
Eleonore E. Droux

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen (WFR)

REDAKTION
Eleonore E. Droux, Thomas Becker
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen (WFR)

GRAFIK & GESTALTUNG
Nina Hug

BERICHTERSTATTUNG VOR ORT
Prof. em. Dr. med. Thomas Cerny (ThC)
Eleonore E. Droux
Dr. med. Peter Stiefelhagen (PS) (online)

COPYRIGHT
Aerzterverlag **medinfo** AG Erlenbach. Alle Rechte beim Verlag. Nachdruck, Kopien von Beiträgen und Abbildungen, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlags.

GERICHTSSTAND & ERFÜLLUNGORT
Zürich

DRUCK:
Werner Druck & Medien AG
Leimgrubenweg 9 • 4053 Basel

ISSN: 1664-8390

Beilage zu «info@onco-suisse»

EHA 2022

WIEN

BEST OF EHA 2022 EUROPÄISCHER HÄMATOLOGIE-KONGRESS



Editorial

Hybrid Konferenzen als neuer Goldstandard?

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

nach zweijähriger Pause bot sich im Juni erstmalig wieder die Gelegenheit, nationale und internationale Kolleginnen und Kollegen im Rahmen des diesjährigen EHA Hämatologie Kongresses in Wien zu treffen. Das Kongresszentrum war recht gut gefüllt und viele nutzten die Chance, den persönlichen Kontakt wieder aufzugreifen. Der Kongress wurde erfreulicherweise parallel durch eine online Plattform im sog. Hybridkonzept unterstützt. Somit war es den einzelnen Teilnehmerinnen und Teilnehmer überlassen, sich entweder vor Ort zu treffen und den persönlichen Austausch zu führen oder doch von zu Hause bzw. dem Büro aus ohne Reisestress und in einer ruhigen Atmosphäre den Inhalten des Kongresses zu folgen. Aus meiner Sicht sollte dieses Konzept in Zukunft beibehalten werden und damit allen Teilnehmerinnen und Teilnehmern eine höhere Flexibilität der persönlichen Fortbildung, interaktiven Kommunikation aber auch, falls gewünscht, Reisetätigkeit in andere Länder ermöglichen.

Der diesjährige EHA Kongress wies ein hohes wissenschaftliches Niveau auf und ich möchte, ohne den Autoren dieses Heftes vorgehen zu wollen, kurz meine Highlights vorstellen. Es wurden viele Studien vorgestellt, die uns neue Entwicklungen in der Hämatologie aufzeigen als auch die Möglichkeit geben, unsere Patientinnen und Patienten besser, d.h. mit höheren Ansprechraten oder auch weniger Nebenwirkungen effektiv zu behandeln.

1. Auf dem Gebiet der indolenten Lymphome bzw. chronisch lymphatischen Leukämie zeigt sich zum einen, dass die Kombination aus Immuntherapie (CD20 Antikörper) und gezielter Therapie wie zum Beispiel BCL2 Inhibitoren eine zeitlich begrenzte Therapie bei fitten (GAIA/CLL13 Studie) als auch sog. co-morbiden Patienten (CLL14 Studie) ermöglichen. Zudem haben wir inzwischen verschiedene Kombinationsmöglichkeiten aus CD20 spezifischem Antikörper, BTK Inhibitor (BTKi) und BCL2 Inhibitor, um ein tiefes molekulares Ansprechen mit einer zeitlich befristeten Behandlung zu erreichen.
2. Recht kontrovers wurde die SHINE Studie in der Erstlinientherapie älterer Mantelzell Lymphom (MCL) Patientinnen bzw. Patienten diskutiert. Es zeigte sich durch die Hinzunahme des BTKi Ibrutinib zur Immun-Chemotherapie aus Rituximab und Bendamustin (R-B) eine signifikante Verlängerung des Progressions-freien Überlebens (PFS) um mehr als zwei Jahre im Vergleich zum Kontrollarm (R-B). Vor Ort als auch in den Internetforen wurde intensiv darüber gestritten, ob bei Ausbleiben eines Gesamtüberleben (OS) Benefits diese Therapie nun in der vorliegenden Indikation standardmässig eingesetzt werden sollte. Ich denke, dass neben der Verfügbarkeit der Medikamente auch individuelle Charakteristika (insbesondere Komorbiditäten) der Patientinnen und Patienten Berücksichtigung finden sollten.

3. Eine ähnliche Diskussion ergab sich nach Präsentation der DETERMINATION Studie zur Erstlinientherapie fitter Myelompatientinnen bzw. -patienten. Die Studie zeigte, dass nach VRd Induktionstherapie und anschließender konsolidierender Hochdosistherapie mit autologem Stammzellsupport gefolgt von einer zeitlich unbefristeten Lenalidomid-Erhaltungstherapie eine im Vergleich zum experimentellen Arm (d.h. ohne Hochdosistherapie mit autologem Stammzellsupport) signifikante PFS Verlängerung (auf 67 Monate) zu erzielen ist. Somit können unsere fitten Patientinnen und Patienten in erster Therapielinie im Schnitt 5,5 Jahre bis zur Progression leben. Da auch in dieser Studie kein OS Vorteil erzielt wurde, war die Diskussion ähnlich zur gerade zitierten SHINE Studie und es Bedarf m.E. einer Abwägung und ausführlichen Patientenaufklärung bzgl. eines generellen Einsatzes dieses Behandlungskonzeptes.

4. Erneut beeindruckend sind die Entwicklungen beim Multiplen Myelom und anderen B-Zell Lymphomen auf dem Gebiet der zellulären als auch Antikörper basierten Immuntherapie. So wurden Aktualisierungen zur CAR-T-Zelltherapie (z.B. ZUMA-7) präsentiert, aber auch neue Studiendaten zum Einsatz bispezifischer Antikörper wie Glofitamab bzw. Epcoritamab beim aggressiven B-Zell Lymphom oder auch Teclistamab beim Multiplen Myelom. Diese in der Regel ambulant durchzuführenden Antikörpertherapien zeigen hohe Ansprechraten mit deutlicher PFS Verlängerung bei akzeptabler Toxizität und stellen eine wesentliche Erweiterung unseres Behandlungsspektrum dar.

5. Besonders erfreut war ich zu sehen, dass es bei der akuten myeloischen Leukämie Studiengruppen gibt, die sich bei fitten Patienten ≥ 60 Jahre in der Erstlinientherapie trauen, das Standard Chemotherapie-regime (sogenanntes 3+7 Regime, IC) mit einem Chemotherapie-freien Regime in Form einer hypomethylierenden Substanz (Decitabine, DEC) als Induktionstherapie vor geplanter allogener Stammzelltransplantation (HSCT) herauszufordern. Der Mut der Studiengruppe wurde belohnt, und DEC führte zu einer ähnlichen OS- und HSCT-Rate, aber im Vergleich zu IC bei einem deutlich besseren Sicherheitsprofil.

Ich hoffe, mit meiner persönlichen Stellungnahme Ihr Interesse an den nun folgenden detaillierten Studienzusammenfassungen geweckt zu haben und wünsche Ihnen viel Freude beim Lesen

Dr. med. Christoph Renner



Akute myeloische Leukämie

Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) im Therapiemanagement bei neu diagnostizierter AML

Akute myeloische Leukämie (AML) hat eine schlechte Prognose und tritt vor allem bei älteren Patienten auf, für die eine intensive Chemotherapie aufgrund der Nebenwirkungen oft nicht in Frage kommt [1]. Am diesjährigen Kongress der European Hematology Association (EHA) vom 9. bis 12. Juni in Wien wurden neue Daten zum Management von hämatologischen Nebenwirkungen bei Venetoclax-basierter Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierter AML gezeigt [2].

AML ist eine aggressive hämatologische Malignität mit schlechter Prognose, die vor allem ältere und komorbide Patienten betrifft, für die eine intensive Chemotherapie häufig nicht möglich ist. Mildere Behandlungsoptionen wie Azacitidin (Aza), Decitabin (Dec) oder niedrig-dosiertes Cytarabin (LDAC) sind besser verträglich, zeigen aber meist nur einen geringen Benefit [1]. Zur Behandlung von Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie in Frage kommen, kann der B-Zell-Lymphom-2 (BCL2)-Inhibitor Venetoclax (Ven) angewendet werden [3]. In randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studien erreichte dieser in Kombination mit Aza oder Dec (VIALE-A) sowie in Kombination mit LDAC (VIALE-C) ein gutes Ansprechen [1, 4]. Eine mögliche Nebenwirkung der Behandlung ist Myelosuppression mit Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie als Folge, was einen Therapieunterbruch auslösen kann. Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) wird nach Ermessen des behandelnden Arztes eingesetzt, diesen unerwünschten Ereignissen entgegenzuwirken [5]. Am EHA-Kongress wurden Daten zum Einfluss von G-CSF auf die AML-Behandlung vorgestellt.

G-CSF nach Remission unter Venetoclax-basierter Therapie

In der VIALE-A Studie erreichten 190 der 286 Patienten unter Ven + Aza eine komplette

Remission oder eine komplette Remission mit unvollständiger Erholung (CR/CRi). Die Hälfte dieser Patienten erhielt median 36 Tage nach Eintreten der Remission G-CSF. In der VIALE-C Studie wurden 43 % der Patienten, die unter Ven + LDAC ein CR/CRi zeigten, mit G-CSF behandelt (Tabelle). Hier betrug die mediane Zeit zum ersten G-CSF Gebrauch nach Remission 30 Tage. Der Einfluss auf die Dauer des Ansprechens (DOR), das mediane Gesamtüberleben (mOS) und die Rate sowie die Dauer von Neutropenie und febriler Neutropenie ≥ 3 . Schweregrades wurde untersucht [2].

Kein negativer Einfluss von G-CSF auf DOR und OS

In der Studie VIALE-A betrug die 12-monatige DOR bei Patienten unter Ven + Aza + G-CSF 67 % respektive 53 % bei Patienten unter Ven+Aza, die kein G-CSF erhalten hatten. In der VIALE-C Studie mit Patienten unter Ven + LDAC lag dieser Wert bei 45 % respektive 49 %. Das 12-monatige OS in VIALE-A war 83 % bei Patienten, die G-CSF erhielten, und 71 % bei denen ohne diese Form des Therapiemanagements. Unter Ven + LDAC + G-CSF lag die erwartete 12-monatige OS-Rate in VIALE-C bei 68 % und ohne G-CSF bei 57 % (Tabelle). Neutropenie und febrile Neutropenie ≥ 3 . Schweregrades traten mit 33 % und 39 % respektive 29 % und 20 % bei Patienten unter Ven + Aza auf, die G-CSF respektive kein G-CSF erhielten. Die mediane Dauer der Nebenwirkungen betrug 12,5 und 8 Tage mit G-CSF respektive 16 und 10,5 Tage ohne G-CSF-Behandlung. In VIALE-C betrug die Rate von Neutropenie und febriler Neutropenie 53 % und 23 % respektive 51 % und 8 % bei Patienten mit respektive ohne G-CSF Behandlung. Die mediane Dauer der Nebenwirkungen war 15 und 6 Tage respektive 12,5 und 29 Tage [2].

Fazit

In den Phase-3-Studien VIALE-A und VIALE-C wurde G-CSF regelmässig zum Management von Neutropenie angewendet und zeigte keinen negativen Einfluss auf das Gesamtüberleben und die Ansprechdauer unter Venetoclax-basierten Kombinationstherapien. Zudem war unter G-CSF ein Trend in Richtung verkürzte Dauer der Neutropenie und der febrilen Neutropenie ≥ 3 . Schweregrades nach Erreichen von Remission erkennbar [2]. Die Ergebnisse dieser Analysen können dazu beitragen, das Management Venetoclax-basierter AML-Therapien weiter zu optimieren.

red.

| Parameter | VIALE-A | | VIALE-C | |
|---|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| | Ven + Aza + G-CSF (n = 93) | Ven + Aza + non-G-CSF (n = 97) | Ven + LDAC + G-CSF (n = 30) | Ven + LDAC + non-G-CSF (n = 39) |
| Patienten mit CR/CRi, die nach Remission G-CSF erhielten, n/N (%) | 93/190 (49) | - | 30/69 (43) | |
| mDOR für CR/CRi (95 % KI), Monate | NE (17,5-NE) | 12,9 (7,9-17,3) | 10,8 (4,9-17,8) | 11,8 (5,9-NE) |
| 12-monatige DOR, % | 67 | 53 | 45 | 49 |
| mOS (95 % KI), Monate | NE (NE-NE) | 21,1 (15,2-NE) | 20,8 (11,9-NE) | 13,7 (10,8-NE) |
| 12-monatige OS, % | 83 | 71 | 68 | 57 |

Aza, Azacitidin; Ven, Venetoclax; G-CSF, Granulocyte Colony-Stimulating Factor; CR, komplette Remission; CRi, komplette Remission mit unvollständiger Erholung; KI, Konfidenzintervall; mDOR, mediane Ansprechdauer; mOS, mediane Gesamtüberleben; NE, nicht erreicht. Adaptiert nach [2].

Literatur:

- DiNardo CD et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med, 2020. 383(7): p. 617-629.
- DiNardo et al., The Impact of Post-Remission Granulocyte Colony-Stimulating Factor Use in the Phase 3 Studies of Venetoclax Combination Treatments in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia. Presented at EHA-congress in Vienna, Austria, June 2022. P510.
- Aktuelle Fachinformation Venclyxto®. www.swissmedicinfo.ch.
- Wei AH et al. Venetoclax plus LDAC for newly diagnosed AML ineligible for intensive chemotherapy: a phase 3 randomized placebo-controlled trial. Blood, 2020. 135(24): p. 2137-2145.
- Richard-Carpentier G et al. Venetoclax for the treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia in patients who are ineligible for intensive chemotherapy. Ther Adv Hematol, 2019. 10: p. 2040620719882822.

Up-Front GIV oder GV beim CLL: PFS im Vergleich zur Standard-CIT verbessert

Venetoclax mit fester Dauer plus Obinutuzumab (GV) up-Front ist zu einer der Standardbehandlungen beim CLL mit geringerem Risiko geworden. Darüber hinaus haben Dreifachkombinationen mit BTK-Inhibitoren in Phase-II-Studien vielversprechende Ergebnisse gezeigt. Die GAIA/CLL13-Studie bewertete die Wirksamkeit und Sicherheit von drei zeitlich begrenzten, auf Venetoclax basierenden Erstlinientherapien im Vergleich zu Chemoimmunotherapie (CIT) bei fitten Patienten mit CLL. Die am ASH 2021 vorgestellte MRD-Analyse als einer von zwei primären Endpunkten der GAIA/CLL13-Studie, zeigte hohe Raten nicht nachweisbarer MRD (uMRD) im peripheren Blut (PB) bei Patienten mit GV (86,5 %) oder GV+Ibrutinib (GIV) (92,2 %) im Vergleich zu CIT (52,0 %; $p < 0,0001$ für beide Vergleiche).

Therapie:

- sechs CIT-Zyklen (FCR für Patienten ≤ 65 Jahre; BR für Patienten > 65 Jahre) oder
- V und Rituximab,
- V und Obinutuzumab,
- V, Obinutuzumab und Ibrutinib.

Der zweite co-primäre Endpunkt wurde erreicht, da GIV im Vergleich zu CIT ein überlegenes PFS zeigte ($p < 0,0001$).

- überlegenes PFS auch für GV vs. CIT ($p < 0,0001$),
- PFS nicht signifikant verschieden zwischen RV und CIT.
- 3-Jahres-PFS-Raten: 90,5 % (GIVe); 87,7 % (GV); 80,8 % (RV); 75,5 % (CIT).
- Weitere 3-Jahres-PFS-Raten:

- nicht mutiertes IGHV: 86,6 % (GIV), 82,9 % (GV), 76,4 % (RV) und 65,5 % (CIT) mutiertes IGHV: 96,0 % (GIV), 93,6 % (GV), 87,0 % (RV) und 89,9 % (CIT).
- In allen Behandlungsarmen wurden ähnliche OS-Raten beobachtet.

Es wurden keine größeren Unterschiede bei den hämatologischen Nebenwirkungen zwischen allen vier Armen beobachtet. Infektionen der CTC-Grade 3-4 waren häufiger bei GIV (21,2 %) oder CIT (18,5 %) versus GV (13,2 %) oder RV (10,5 %). Sekundäre Neoplasien traten häufiger bei CIT (36 Pat.) auf als bei den Armen GV, GIV, RV (23, 24, 21 Pat.). Tödliche UE schliesslich gab es bei jeweils 9 Patienten mit GV und GIV, 10 mit CIT und 8 mit RV.

Fazit

Die Autoren kommen zum Schluss, dass die zeitlich begrenzte Behandlung mit GIV oder GV das PFS im Vergleich zur Standard-CIT bei fitten, zuvor unbehandelten Patienten mit CLL verbessert.

TF

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

EHA Library Eichhorst B. 06/12/22; 366209; LB2365

DA-EPOCH-R beim BL: Signifikant weniger infektiöse Komplikationen, Transfusionen und Krankenhausaufenthaltstage

Die Behandlung mit einer hochdosierten Chemotherapie mit mehreren Wirkstoffen wie R-CODOX-M/R-IVAC ist beim Hochrisiko-Burkitt-Lymphom (BL) wirksam (2-Jahres-PFS 64-71 %). Dies geht allerdings laut den Studienautoren auf Kosten einer erheblichen Toxizität und eines langen Krankenhausaufenthalts. DA-EPOCH-R hat in einer Phase-II-Studie ein günstiges 2-Jahres-PFS von 85 % und weniger Toxizität gezeigt. Hier präsentieren die Autoren die ersten Ergebnisse einer randomisierten Studie zum Vergleich von R-CODOX-M/R-IVAC mit DA-EPOCH-R (EudraCT2013-004394-27).

Die Studie war darauf ausgelegt, eine Verbesserung des 2-Jahres-PFS (primärer Endpunkt) von 70 % mit R-CODOX-M/R-IVAC (Arm A) auf 85 % mit DA-EPOCH-R (Arm B) bei Patienten mit neu aufgetretener BL diagnostiziert. Eingeschlossen wurden Patienten (18-75 Jahre) mit neu diagnostiziertem (sporadischem und HIV-assoziiertem) Hochrisiko-BL. Sie erhielten:

- ▶ 2 Zyklen R-CODOX-M/R-IVAC oder
- ▶ 6 Zyklen DA-EPOCH-R.
- ▶ Alle Patienten erhielten eine intrathekale ZNS-Prophylaxe.

In Arm A brachen 9/43 (21 %) Patienten die Behandlung ab (Grund: 4 übermäßige Toxizität, 3 Progression, 1 Verweigerung, 2 Tod (1 BL, 1 Sepsis)) vs. 4/41 (10 %, Grund: 3 Progression, 1 Tod (COVID)) in Arm B. Die häufigsten SUE waren infektiöse Komplikationen (73 %) in Arm A gegenüber (46 %) in Arm B ($p = 0,04$).

In Arm A erhielten die Patienten im Median 2 (0–37) Thrombozytentransfusionen und 5 (0–28) Erythrozytentransfusionen gegenüber 0 (0–6) und 1 (0–17) in Arm B (beide $p < 0,01$). In Arm A wurden die Patienten 46 Nächte (Mittelwert 1–99) im Vergleich zu 25 Nächten (4–78) in Arm B ($p < 0,01$) stationär behandelt.

Fazit

Dies ist laut den Studienautoren die erste multizentrische randomisierte Studie, die zwei verschiedene Chemotherapieschemata bei BL vergleicht. Die Studie wurde vorzeitig beendet. Die Behandlung mit DA-EPOCH-R führte zu vergleichbaren CMR- und Überlebensraten wie R-CODOX-M/R-IVAC. Allerdings gab es signifikant weniger infektiöse Komplikationen, Transfusionen und Krankenhausaufenthaltstage.

TF

EVOLUTIONARY LANDSCAPE OF CLONAL HEMATOPOIESIS REVEALED BY LONGITUDINAL R-CODOX-M/R-IVAC VERSUS DOSE-ADJUSTED(DA)-EPOCH-R IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED HIGH-RISK BURKITT LYMPHOMA; FIRST RESULTS OF A MULTI-CENTER RANDOMIZED HOVON/SAKK TRIAL.

EHA Library Chamuleau M. 06/12/22; 366213; LB2370 .

Epcoritamab: Praktische, gebrauchsfertige SC-Therapie mit klinisch bedeutsamer und überzeugender Wirksamkeit

Epcoritamab ist ein neuartiger, subkutaner (SC) bispezifischer CD3/CD20-Antikörper, der bei Dosisescalation als Einzelwirkstoff und in Kombination mit verschiedenen Behandlungsstandards eine vorläufige starke Antitumoraktivität bei allen B-Zell-NHL-Subtypen gezeigt hat. Die Autoren berichten primäre Ergebnisse aus der LBCL-Expansionskohorte in der Phase-2-Studie mit subkutan verabreichtem Epcoritamab bei 157 Patienten mit R/R-B-Zell-NHL/CD20+ LBCL (einschliesslich PMBCL, HGBCL, FL3B) (EPCORE NHL-1; NCT03625037). Therapieschema:

- ▶ Epcoritamab (Priming- und Zwischendosen, gefolgt von vollen Dosen von 48 mg) als 1-ml-s.c. Injektionen in Zyklen (C) von 28 Tagen (QW: C1–3; Q2W: C4–9; Q4W C≥10) bis zum Fortschreiten der Krankheit oder inakzeptabler Toxizität.
- ▶ Die CRS-Minderung umfasste eine Step-up-Dosierung und eine Kortikosteroidprophylaxe (nur C1).

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10,7 Monaten betrug die Gesamtansprechrate (ORR) nach IRC basierend auf den Lugano-Kriterien und beurteilt durch PET-CT 63 % mit 39 % vollständigem Ansprechen (CR); Die ORR/CR-Raten betragen 69 %/42 % für CAR-T-naive Patienten und 54 %/34 % für Patienten mit vorheriger CAR-T. Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 12 Monaten.

Fazit

Epcoritamab ist gemäss den Studienautoren eine praktische, gebrauchsfertige SC-Therapie, die eine klinisch bedeutsame und überzeugende Wirksamkeit gezeigt hat, einschließlich eines tiefgreifenden und dauerhaften Ansprechens in einer schwierig zu behandelnder, hochrefraktärer LBCL-Population. Die Wirksamkeit war sowohl bei CAR-T-exponierten als auch bei CAR-T-naiven Patienten zu beobachten. Doch ein zahlenmäßig höherer Prozentsatz von CAR-T-naiven Patienten sprach auf die Monotherapie mit Epcoritamab an. Das Sicherheitsprofil war überschaubar und stimmte mit früheren Erkenntnissen überein. Die Autoren betonen, dass die meisten CRS-Ereignisse niedriggradig waren und zu Beginn auftraten. ICANS war sehr begrenzt und es gab nur wenige Abbrüche aufgrund von UE.

TF

PRIMARY RESULTS OF SUBCUTANEOUS EPCORITAMAB DOSE EXPANSION IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY LARGE B-CELL LYMPHOMA: A PHASE 2 STUDY

EHA Library Thieblemont C. 06/11/22; 366208; LB2364

Asciminib als neue CML-Therapie hat das Potenzial, die Standardbehandlung zu verändern

In der ASCEMBL-Primäranalyse hatte der BCR::ABL1-Inhibitor Asciminib eine überlegene Wirksamkeit und bessere Sicherheit/Verträglichkeit gegenüber Bosutinib (BOS) bei der CML in der chronischen Phase (CML-CP) nach ≥ 2 vorherigen Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKIs) gezeigt. Die MMR-Rate in Woche 24 lag bei 25,5 % unter Asciminib vs. 13,2 % unter BOS; der Unterschied in den MMR-Raten nach Adjustierung für die MCyR lag zu Studienbeginn bei 12,2 %. Unter Asciminib gab es weniger unerwünschte Ereignisse (AEs) vom Grad ≥ 3 und UEs auf, die zu einem Behandlungsabbruch führten. Nach einem medianen Follow-up (FU) von 2,3 Jahren (16,5 Monate zusätzliches FU seit der Primäranalyse) berichten die Autoren nun über aktualisierte Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse bei Erwachsenen mit CML-CP nach ≥ 2 vorherigen TKIs, mit Intoleranz oder fehlender Wirksamkeit gemäß den Empfehlungen des European LeukemiaNet von 2013.

Therapieschema:

- ▶ Sie wurden im Verhältnis 2:1 auf Asciminib 40 mg zweimal täglich ($n=157$) oder BOS 500 mg einmal täglich ($n=76$) randomisiert, stratifiziert nach MCyR-Ausgangsstatus (Ph+ Metaphasen ≤ 35 %).

Das wichtigste sekundäre Ziel wurde erreicht:

- ▶ MMR-Rate in Woche 96 (per ITT): Asciminib 37,6 %, BOS 15,8 %.
- ▶ MMR-Rate in Woche 96 mit Asciminib in allen demografischen und prognostischen Subgruppen, einschließlich aller vorherigen TKI-Therapielinien, und unabhängig vom Grund für das Absetzen des letzten TKI durchweg höher als BOS.
- ▶ Die mediane Zeit bis zum Therapieversagen betrug 24 Monate unter Asciminib und 6 Monate unter BOS.

Asciminib zeigte weiterhin nach über 2 Jahren FU eine klinisch und statistisch signifikante, überlegene Wirksamkeit und bessere Sicherheit/Verträglichkeit verglichen mit BOS. Das Ansprechen war dauerhaft und die MMR war unter Asciminib mehr als doppelt so hoch wie die BOS. Der Unterschied in den MMR-Raten zwischen den 2 Armen nahm von 12,2 % in Woche 24 auf 21,7 % in Woche 96 zu. Mehr Patienten hatten BCR::ABL1IS ≤ 1 %. Dies ist ein Meilenstein-Ansprechen in späteren Linien und ist mit einem verbesserten Langzeit-Überleben verbunden. Diese Ergebnisse unterstützen gemäss den Studienautoren die Verwendung von Asciminib als neue CML-Therapie mit dem Potenzial, die Standardbehandlung zu verändern.

TF

EFFICACY & SAFETY RESULTS FROM ASCEMBL, A PHASE 3 STUDY OF ASCIMINIB VS BOSUTINIB IN PATIENTS WITH CML IN CHRONIC PHASE AFTER ≥ 2 PRIOR TYROSINE KINASE INHIBITORS: WK 96 UPDATE

EHA Library Rea D., et al. Jun 12, 2022; 357019; S155



POWERED BY REMISSION

VENCLYXTO® + Rituximab

Die Perspektive für Ihre R/R-CLL-Patienten: Therapiefreiheit^{†,1,2}

Jetzt
kassenzulässig
in der AML^{#,3}

- Der einzige zugelassene BCL-2-Inhibitor⁴, der die Wiederherstellung der Apoptose in CLL-Zellen ermöglicht⁵
- Tiefes Ansprechen (uMRD)¹ assoziiert mit längerem PFS^{*,2}
- 2-Jahre-Therapie für ein längeres Gesamtüberleben^{*,1,6}
- Gut charakterisiertes Verträglichkeitsprofil¹



 **VENCLYXTO®**
venetoclax tablets

[†] Mit VenR 33,9 Monate längere mediane Zeit bis zur nächsten CLL Therapie: VenR vs. BR: 57,8 Monate vs. 23,9 Monate (HR 0,26; 95 % KI [0,20–0,35], p<0,001).

^{*} Im Vergleich mit Bendamustin + Rituximab.

[#] VENCLYXTO® wird in Kombination mit Azacitidin oder Decitabin oder niedrig dosiertem Cytarabin angewendet bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine intensive Chemotherapie nicht infrage kommt. Ausgenommen sind Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL).

AML: Akute myeloische Leukämie; **BCL-2:** B-cell 2 lymphoma; **CLL:** Chronische lymphatische Leukämie; **PFS:** Progressionsfreies Überleben; **R/R CLL:** Rezidierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie; **uMRD:** Nicht detektierbare minimale Resterkkrankung

1. Seymour JF et al., Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(12): 1107–1120 (incl. suppl.). 2. Kater AP 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 2020 Dec 1;38(34):4042–4054. 3. Spezialitätenliste VENCLYXTO®, Bundesamt für Gesundheit, www.spezialitätenliste.ch, Stand der Information 01.07.2022. 4. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. Am J Hematol. 2021 Dec 1;96(12):1679–1705. 5. Souers AJ et al., ABT-199, a potent and selective BCL-2-inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. Nat Med. 2013;19(2):202–208. 6. Kater AP et al., Five-year analysis of MURANO study demonstrates enduring undetectable minimal residual disease (uMRD) in a subset of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) patients (pts) following fixed-duration venetoclax-rituximab (VenR) therapy (Tx). Abstract. Blood. 2020;136(suppl 1):19–21.

Die Referenzen können durch Fachpersonen bei medinfo.ch@abbvie.com angefordert werden.

Kurzfassung Fachinformation VENCLYXTO® (Venetoclax)

I: CLL: In Kombination mit Rituximab bei Erwachsenen zur Behandlung von chronisch lymphatischer Leukämie mit ≥ 1 Vortherapie. Als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL mit 17p Deletion oder TP53-Mutation und Therapieversagen unter Inhibitor des B Zell-Rezeptor-Signalwegs. AML: In Kombination mit Azacitidin oder Decitabin oder niedrig dosiertem Cytarabin bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, für die eine intensive Chemotherapie nicht infrage kommt. Ausgenommen sind Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (alle Patienten). **D:** Einmal täglich mit Wasser zu einer Mahlzeit zur gleichen Zeit. CLL: schrittweise Dosiserhöhung über 5 Wochen von 20 mg über 7 Tage bis zu 400 mg. In Kombination mit Rituximab, Hinzugabe von Rituximab nach abgeschlossener Aufdosierung von Venclyxto. 400 mg Venclyxto täglich ab Tag 1 Zyklus 1 von Rituximab über 24 Monate. AML: schrittweise Dosiserhöhung über 3 Tage von 100 mg bis 400 mg in Kombination mit Azacitidin und Decitabin und über 4 Tage bis 600 mg mit Cytarabin. Informationen zur Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms (TLS) und Dosisanpassung bei TLS und anderen Toxizitäten beachten. **KI:** Überempfindlichkeit gegen Inhaltsstoffe. Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn und während Aufdosierungsphase (CLL) oder Johanniskraut-Zubereitungen (alle Patienten). **IA:** Vorsicht bei der Anwendung von CYP3A-, P-gp-, BCRP-Inhibitoren/-Substraten, CYP3A-Induktoren, Gallensäure-Komplexbildnern, Statinen und Warfarin; Dosisanpassungen können notwendig sein. **UW:** Sehr häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/10$): Sepsis, Pneumonie, Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Lymphopenie, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, verminderter Appetit, Schwindel/Synkope, Kopfschmerzen, Hämorrhagie, Hypotonie, Dyspnoe, Durchfall, Stomatitis, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Verstopfung, Arthralgie, Asthenie, Fatigue, Bilirubinkonzentration im Blut erhöht, Gewichtsabnahme. **P:** Venclyxto Filmtabletten, 10 mg (10 oder 14 Tabletten), 50 mg (5 oder 7 Tabletten) oder 100 mg (7, 14 oder 112 Tabletten) in Blisterpackungen. Liste A; kassenzulässig mit Limitatio. **Z:** AbbVie AG, Alte Steinhauserstrasse 14, 6330 Cham, Tel. (+41) 41 399 15 00 (V6).

Ausführliche Informationen, siehe Arzneimittel-Fachinformation: www.swissmedinfo.ch

abbvie

Bestätigte Rolle von G-Chemo als Behandlungsstandard für die Erstlinienbehandlung beim FL

Obinutuzumab (G) verfügt über eine bessere direkte antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität und antikörperabhängige Phagozytose als Rituximab. Die Sicherheit und Wirksamkeit von G-Chemo gegenüber R-Chemo wurde zuvor beim unbehandelten FL im fortgeschrittenen Stadium in der randomisierten Phase-III-Studie GALLIUM (NCT01332968) untersucht. In der Primäranalyse zeigte G-Chemo eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Vergleich zu R-Chemo mit einem überschaubaren Sicherheitsprofil (Marcus, et al. 2017); dieser Wirksamkeitsvorteil hielt nach 5 Jahren Beobachtung an (Townsend, et al. 2020).

Hier stellen die Autoren die endgültige Analyse der GALLIUM-Studie bei Patienten mit zuvor unbehandeltem histologischem FL Grad 1–3a vor.

Die Patienten wurden 1:1 randomisiert und erhielten:

- ▶ 1000 mg G intravenös (IV; Tage [D] 1, 8 und 15 von Zyklus 1 und D1 der nachfolgenden Zyklen) oder R 375 mg/m² IV (D1 jedes Zyklus) plus Chemo für 6 oder 8 Zyklen abhängig von dem an jeder Institution ausgewählten Chemo-Grundgerüst.
- ▶ bei vollständigem oder teilweisem Ansprechen alle 2 Monate für 2 Jahre oder bis zur Krankheitsprogression (PD) Erhaltungstherapie mit demselben Antikörper.

Behandlungsergebnisse:

- ▶ 7-Jahres-PFS mit G-Chemo (63,4 %) versus R-Chemo (55,7 %; Hazard Ratio [HR] 0,77; 95 % Konfidenzintervall [KI]: 0,64–0,93; p = 0,006; Abbildung) verbessert.
- ▶ TTNLT war auch mit G-Chemo gegenüber R-Chemo verbessert (HR, 0,71; 95 % KI: 0,58–0,87; p = 0,001);
- ▶ Anteil der Patienten, die ihre nächste Behandlung nach 7 Jahren noch nicht begonnen hatten: 74,1 % bzw. 65,4 %.

- ▶ Eine Krankheitstransformation wurde bei 4,2 % der Patienten mit G-Chemo und bei 5,0 % der Patienten mit R-Chemo beobachtet.
- ▶ 7-Jahres-OS in beiden Armen ähnlich, 88,5 % mit G-Chemo versus 87,2 % mit R-Chemo (HR 0,86; 95 % KI: 0,63–1,18; p = 0,36).
- ▶ Mortalität: 75 Patienten im G-Chemo-Arm, 86 Patienten im R-Chemo-Arm, am häufigsten aufgrund von PD (4,2 % bzw. 6,0 %).

Verträglichkeit:

- ▶ Inzidenz schwerwiegender UE (SUE): 48,9 % bei G-Chemo und 43,4 % bei R-Chemo.
- ▶ Zweitmalignome: Raten zwischen den Armen sind ähnlich.
- ▶ Diese Sicherheitsergebnisse stimmen mit früheren Analysen überein.

Nach einer medianen Beobachtungszeit von 8 Jahren wurde laut den Studienautoren eine signifikante Verbesserung des PFS mit G-Chemo im Vergleich zu R-Chemo bei Patienten mit zuvor unbehandeltem FL aufrechterhalten. Dies bestätigt die Rolle von G-Chemo als Behandlungsstandard für die Erstlinienbehandlung beim FL.

TF

OBINUTUZUMAB PLUS CHEMOTHERAPY DEMONSTRATES LONG-TERM BENEFIT OVER RITUXIMAB PLUS CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED FOLLICULAR LYMPHOMA, FINAL ANALYSIS OF THE GALLIUM STUDY

EHA Library Townsend W., et al. Jun 11, 2022; 357070; S206

Tisagenlecleucel weiterhin potenziell kurative Behandlungsoption für pädiatrische Patienten und junge Erwachsene mit R/R B-ALL

R/R B-ALL ist bei pädiatrischen Patienten und junge Erwachsene mit einer abnehmenden Heilungswahrscheinlichkeit und zunehmender Morbidität gekennzeichnet. Tisagenlecleucel ist eine autologe CD19-gerichtete CAR-T-Zelltherapie, die für die Anwendung bei diesen Patienten mit B-ALL sowie Erwachsenen mit B-Zell-Lymphomen zugelassen ist. Es führte bei Kindern und jungen Erwachsenen mit R/R B-ALL in der zulassungsrelevanten, offenen, multizentrischen, globalen Phase-II-Studie ELIANA (NCT02435849) zu hohen Remissionsraten (> 80 %), wobei 62 % der Responder nach 24 Monaten rezidivfrei blieben (Grupp et al., Blood, 2018).

Hier berichten die Autoren über die abschließenden Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen bei 79 von 97 eingeschlossenen Patienten, die bis zu 5,9 Jahre nach der Tisagenlecleucel-Infusion nachbeobachtet wurden (64 Patienten mit FU von ≥ 5 Jahren). Das Durchschnittsalter lag bei Studieneintritt bei 11 Jahren (Bereich 3–24) mit einem Median von 3 vorherigen Therapielinien (Bereich 1–8) und in 61 % mit einer früheren Stammzelltransplantation (SCT).

Behandlungsergebnisse:

- ▶ ORR (vollständige Remission [CR] oder CR mit unvollständiger hämatologischer Erholung innerhalb von 3 Monaten nach der Infusion): 82 % (95 % KI, 72–90).
- ▶ Bei Patienten in Remission (CR/CRi): 5-Jahres-RFS-Rate 49 % (95 %-KI, 34–62),
- ▶ Median RFS nicht erreicht (46,8 Monate bei Zensurierung für SCT; n = 15).

- ▶ mediane Zeit bis zur Erholung der B-Zellen: 38,6 Monate (95 % KI, 23 – nicht erreicht)
- ▶ Wahrscheinlichkeit einer B-Zell-Aplasie nach 6 Monaten und 12 Monaten: 83 % (95 % KI, 71–91) und 71 % (95 % KI, 57–82).
- ▶ Patienten mit B-Zell-Erholung (< 6 Monate, n = 10; 6–12 Monate, n = 4; > 12 Monate, n = 7) mit einer kumulativen Rückfallinzidenz von 25,2 % über 2 Jahre (wobei SCT als konkurrierendes Risiko behandelt wurde).
- ▶ Bei allen Patienten 5-Jahres-EFS- und OS-Raten 42 % (95 % KI, 29–54) bzw. 55 % (95 % KI, 43–66).

Diese >5-jährige Nachbeobachtungsstudie zeigt laut den Autoren die anhaltende dauerhafte Wirksamkeit von Tisagenlecleucel ohne späte Nebenwirkungen bei stark vorbehandelten pädiatrischen und jungen erwachsenen Patienten mit R/R B-ALL. Damit stellt Tisagenlecleucel nach Ansicht der Autoren weiterhin eine potenziell kurative Behandlungsoption für pädiatrische Patienten und junge Erwachsene mit R/R B-ALL dar.

TF

TISAGENLECLEUCEL IN PEDIATRIC AND YOUNG ADULT PATIENTS (PTS) WITH RELAPSED/REFRACTORY (R/R) B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA (B-ALL): FINAL ANALYSES FROM THE ELIANA STUDY

EHA Library Rives S. et al. Jun 12, 2022; 356977; S112

1-Jahres-Ven-Obi-Therapie weiterhin wirksame Option mit fester Dauer für die CLL und Begleiterkrankungen

Venetoclax-Obinutuzumab (Ven-Obi) fest auf ein Jahr gegeben verbessert gemäss der CLL14-Studie das PFS signifikant verglichen mit Chlorambucil-Obinutuzumab (Clb-Obi) bei zuvor unbehandelter CLL. Das Ziel dieses Berichts ist es, aktualisierte Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus der laufenden Nachbeobachtung der CLL14-Studie bereitzustellen, wobei alle Patienten seit ≥ 4 Jahren von der Studienbehandlung ausgeschlossen wurden.

Therapieschema und Studienziele

Von den 432 eingeschlossenen Patienten wurden 216 nach dem Zufallsprinzip Ven-Obi und 216 Clb-Obi zugeteilt. Bei einer aktuellen medianen Nachbeobachtungszeit von 65,4 Monaten (Interquartilbereich 52,6–69,4) blieb das

- ▶ PFS für Ven-Obi im Vergleich zu Clb-Obi signifikant überlegen (Median nicht erreicht vs. 36,4 Monate; Hazard Ratio [HR] 0,35 [95 % KI 0,26–0,46], p<0,0001).
- ▶ 5 Jahre nach der Randomisierung betrug die geschätzte PFS-Rate 62,6 % nach Ven-Obi und 27,0 % nach Clb-Obi.
- ▶ Insgesamt 52 Fälle von PD mit 28 erforderlichen Zweitlinienbehandlungen im Ven-Obi-Arm und 132 mit 86 Zweitlinienbehandlungen im Clb-Obi-Arm.
- ▶ TTNT nach Ven-Obi signifikant länger (5-Jahres-TTNT 72,1 % vs. 42,8 %; HR 0,42, 95 %-KI 0,31–0,57, p < 0,0001).

Vier Jahre nach Abschluss der Behandlung zeigten

- ▶ 39 (18,1 % der Intention-to-treat-Population) Patienten im Ven-Obi-Arm immer noch uMRD,
- ▶ 5 Jahre nach der Randomisierung geschätzte OS-Rate 81,9 % im Ven-Obi-Arm und 77,0 % im Clb-Obi-Arm (HR 0,72 [0,48–1,09], p = 0,12).
- ▶ Sekundäre primäre Malignome bei 44 (20,8 %) Patienten im Ven-Obi-Arm und 32 (15,0 %) im Clb-Obi-Arm.
- ▶ Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Laut den Studienautoren bestätigen diese Daten vier Jahre nach Therapieende einen Verbleib in Remission für über 60 % der Patienten, die Ven-Obi mit fester Dauer von 1 Jahr erhalten hatten. Die Mehrheit, benötigte immer noch keine Zweitlinie der CLL-Therapie. Somit ist für die Autoren die 1-Jahres-Ven-Obi-Therapie weiterhin eine wirksame Option mit fester Dauer für Patienten mit CLL und Begleiterkrankungen, auch bei Hochrisikoerkrankungen.

TF

VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB FOR PREVIOUSLY UNTREATED CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: 5-YEAR RESULTS OF THE RANDOMIZED CLL14 STUDY

EHA Library Al-Sawaf O., et al. Jun 12, 2022; 357012; S148

CTX001 hat Potenzial für erste CRISPR/Cas9-basierte Therapie zur funktionellen Heilung von Beta-Thalassämie (TDT) und schwerer Sichelzellen Anämie (SCD)

Die Autoren zitieren frühe Daten aus den zulassungsrelevanten Studien CLIMB THAL-111 (NCT03655678) und CLIMB SCD-121 (NCT03745287), die zeigten, dass eine Einzeldosis von CTX001 HbF und Gesamt-Hb ausreichend erhöhte, um Transfusionen von roten Blutkörperchen und vaso-okklusiv Krisen (VOC) zu eliminieren.

Sie präsentieren einen Bericht über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der ersten 75 Patienten, denen CTX001 in den laufenden Studien CLIMB THAL-111 und CLIMB SCD-121 verabreicht wurde.

Nach der CTX001-Infusion transplantierten alle Patienten Neutrophile und Tc.

Die mediane Zeit bis zur Anreicherung von Neutrophilen und Tc lag bei 29 bzw. 43 Tagen bei Patienten mit TDT und 27 bzw. 32 Tagen bei Patienten mit SCD. 42 von 44 Patienten mit TDT beendeten die Erythrozytentransfusionen.

Patienten mit TDT und SCD mit einer Nachbeobachtungszeit von ≥ 1 Jahr wiesen stabile Anteile bearbeiteter BCL11A-Allele in CD34+-HSPCs im Knochenmark und mononukleären Zellen des peripheren Bluts auf.

Fazit

Die CTX001-Infusion führte bei fast allen Patienten mit TDT zur Eliminierung von Transfusionen und bei allen Patienten mit SCD zur Eliminierung von VOCs, mit damit verbundenen klinisch bedeutsamen Anstiegen von HbF und Gesamt-Hb, die über die Zeit aufrechterhalten wurden. Die Anteile der CRISPR/Cas9-editierten BCL11A-Allele blieben nach > 1 Jahr stabil, was laut den Autoren darauf hindeutet, dass Langzeit-HSCs erfolgreich editiert wurden. Dies bildet die Grundlage für die beobachtete signifikante, dauerhafte Wirksamkeit. Das Sicherheitsprofil ist mit der Busulfan-Myeloablation und autologer Transplantation vergleichbar. Diese Ergebnisse weisen laut den Autoren darauf hin, dass CTX001 das Potenzial hat, die erste CRISPR/Cas9-basierte Therapie zu sein, die eine einmalige funktionelle Heilung für TDT und schweren SCD bietet.

TF

EFFICACY AND SAFETY OF A SINGLE DOSE OF CTX001 FOR TRANSFUSION-DEPENDENT α -THALASSEMIA AND SEVERE SICKLE CELL DISEASE

EHA Library Locatelli F. 06/12/22; 366210; LB2367

Zanubrutinib: Potenzielle Kombinationstherapie für Patienten mit R/R FL

Das Follikuläre Lymphom (FL) ist die häufigste Form des indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms und es gibt nur begrenzte zugelassene Behandlungsoptionen für das R/R FL. In einer Phase-1b-Studie (Blood Adv. 2020;4(19):4802-4811) erwies sich Zanubrutinib als verträglich und war mit einem frühen Signal der Wirksamkeit verbunden.

Hier präsentieren die Autoren die primäre Analyse von ROSEWOOD (BGB-3111-212; NCT03332017), einer randomisierten Phase-2-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Zanubrutinib und Obinutuzumab (ZO) vs. Obinutuzumab (O) bei Patienten mit R/R FL. Die Patienten mit R/R FL und ≥ 2 Therapielinien, einschließlich eines Anti-CD20-Antikörpers und eines Alkylierungsmittels, wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert.

Die mediane Nachbeobachtungszeit der Studie betrug 12,5 Monate und das Durchschnittsalter 64 Jahre. Behandlungsergebnisse:

- ▶ Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt:
- ▶ ORR: 68,3 % mit ZO versus 45,8 % mit O ($p = 0,0017$).
- ▶ CRR: 37,2 % (ZO) versus 19,4 % (O);
- ▶ 18-Monats-DOR-Rate: 70,9 % (ZO) vs. 54,6 % (O);
- ▶ medianes PFS: 27,4 Monate (ZO) vs. 11,2 Monate (O; Hazard Ratio [HR], 0,51 [95 % KI, 0,32–0,81], $p = 0,0040$).
- ▶ 18-Monats-OS-Wahrscheinlichkeit: 85,4 % (ZO) vs. 72,6 % (O).

Zanubrutinib zeigte eine überlegene Wirksamkeit gegenüber Obinutuzumab bei der Behandlung von Patienten mit R/R FL. Zanubrutinib hatte laut den Studienautoren ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil und stellt ihrer Ansicht nach eine potenzielle Kombinationstherapie für Patienten mit R/R FL dar.

TF

ZANUBRUTINIB + OBINUTUZUMAB VS OBINUTUZUMAB MONOTHERAPY IN PATIENTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA: PRIMARY ANALYSIS OF THE PHASE 2 RANDOMIZED ROSEWOOD TRIAL

EHA Library Luigi Zinzani P., et al. Jun 11, 2022; 357069; S205



ÜBER LEBENS STARK

bei r/r DLBCL^{2#}

Für Patienten mit DLBCL ab der 2. Therapielinie, die nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen.¹
In Kombination mit Bendamustin und Rituximab.

* Medianes Gesamtüberleben (mOS): POLIVY®+ BR 12,4 Monate vs. BR 4,7 Monate (HR = 0,42; 95% KI: 0,24–0,75; $p = 0,002$)
BR = Bendamustin + Rituximab; r/r DLBCL = refraktäres oder rezidiertes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

Referenzen:

1. Fachinformation POLIVY® unter www.swissmedicinfo.ch.
2. Sehn L et al. Polatuzumab Vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Journal of Clinical Oncology 2019. 38:155–165.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Fachinformation POLIVY® auf www.swissmedicinfo.ch.

POLIVY® (Polatuzumab vedotin). I: Polivy® ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem/refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) indiziert, die nicht als Kandidaten für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen. D: 1,8 mg/kg Polivy® i.v. alle 3 Wochen in Kombination mit Bendamustin und Rituximab für 6 Zyklen. KI: Überempfindlichkeit auf Polatuzumab vedotin oder einen der Hilfsstoffe. VM: Polivy wird mit Myelosuppression, peripherer Neuropathie, Infektionen, progressiver multifokaler Leukoencephalopathie, Tumorlysesyndrom und Lebertoxizität in Verbindung gebracht. UW: Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ($\geq 30\%$) waren Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Diarrhoe, Übelkeit und periphere Neuropathie. P: 1 Durchstechflasche zu 30 mg oder 140 mg Polatuzumab vedotin. Verkaufskategorie A. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der publizierten Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. Stand: Juni 2021

12/2021 M-CH-00001696



Roche Pharma (Schweiz) AG
4052 Basel



Quizartinib mit klinisch bedeutsamen Verbesserungen des Gesamtüberlebens bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter FLT3-ITD+ AML

Dies ist der erste Bericht der globalen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie QuANTUM-First (NCT02668653). Die Studie zielte darauf ab, festzustellen, ob die Hinzufügung von Quizartinib (Quiz) - einem oralen, hochwirksamen, selektiven Typ-II-FLT3-Inhibitor - zur Standardinduktion und Postremission (einschließlich allo-HCT) in erster vollständiger Remissions-Konsolidierung gefolgt von einer

Mono-Fortsetzungstherapie für bis 3 Jahre das Überleben im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bei Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD+ AML verbessert. Es wurden 3468 Patienten gescreent und 539 Patienten mit FLT3-ITD+ AML wurden randomisiert Quiz (n=268) oder PBO (n=271) zugeteilt. Das Durchschnittsalter betrug 56 Jahre (Bereich 20–75 Jahre) und das mediane FU: 39,2 Monate.

Behandlungsergebnisse:

- ▶ 58 Patienten blieben in der Fortsetzungstherapie.
- ▶ Das OS war im Quiz-Arm signifikant länger als im PBO-Arm (2-seitiger $p = 0,0324$).
- ▶ Das mediane OS betrug 31,9 Monate mit Quiz vs. 15,1 Monate mit PBO.
- ▶ Die CR/CRi-Raten betragen 71,6 % bzw. 64,9 %.
- ▶ Allo-HCT in CR1 wurde bei 157 Patienten

durchgeführt (Quiz, 31 %; PBO, 27 %).

- ▶ Bei Zensierung für allo-HCT war der OS-Trend länger bei Quiz vs. PBO (2-seitiges $P = 0,055$).
- ▶ Das rezidivfreie Überleben war bei Quiz länger als bei PBO (HR 0,733; 95 % KI 0,554–0,969).

Fazit

Diese zentralen Ergebnisse zeigen laut den Studienautoren, dass die Ergänzung von Quiz zur Standard-Chemotherapie und eine bis zu 3-jährige Fortsetzungstherapie zu statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserungen des Gesamtüberlebens bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter FLT3-ITD+ AML bis zu einem Alter von 75 Jahren führte. Das überschaubare Sicherheitsprofil unterstützt außerdem nach Ansicht der Autoren die Verwendung von Quiz in Kombination mit einer Standardtherapie, einschließlich allo-HCT, bei FLT3-ITD+ AML.

TF

QUIZARTINIB PROLONGED SURVIVAL VS PLACEBO + INTENSIVE INDUCTION & CONSOLIDATION THERAPY FOLLOWED BY SINGLE-AGENT CONTINUATION IN PATIENTS AGED 18-75 YEARS WITH NEWLY DIAGNOSED FLT3-ITD+ AML

EHA Library Erba H. 06/11/22; 356965; S100

GAZYVARO[®]
obinutuzumab

Roche

28
Stunden
einsparen
mit SDI[†]

Mehr Zeit für das Wesentliche[†]

Bewährte Wirksamkeit und Sicherheit, dauert aber nur 90 Minuten – Gazyvaro Kurzinfusion jetzt beim Follikulären Lymphom (FL) zur Anwendung ab dem zweiten Infusionszyklus zugelassen.²

NEU
zugelassen
für 1L FL¹

GAZYVARO[®] zugelassen zur Behandlung von Patienten und Patientinnen mit bisher unbehandeltem Follikulärem Lymphom (FL) und chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Zugelassen beim Follikulären Lymphom (FL) zur Anwendung ab dem zweiten Infusionszyklus. Prämedikation und Beobachtungszeit bleiben unverändert.

[†] Die **GAZYVARO**[®]-Kurzinfusion (short duration infusion, SDI) kann im Vergleich mit der Standardinfusion eine Einsparung von rund 28 Stunden über den gesamten Behandlungsverlauf ermöglichen, ausgehend von 8 Induktionszyklen und 24 Monaten Erhaltungstherapie.²

Referenzen

1. Fachinformation **GAZYVARO**[®] erhältlich unter www.swissmedicinfo.ch/ShowText.aspx?textType=FI&lang=DE&authNr=63172
2. Canales M.A. et al. Obinutuzumab short duration infusion in previously untreated advanced follicular lymphoma: results from the end of induction analysis of the Phase IV GAZELLE study. ASCO June 2021. Abstract #7545 and Poster.

Hinweis: Alle hier gelisteten Referenzen können von Fachpersonen bei Roche Pharma Schweiz angefordert werden.

GAZYVARO[®] (Obinutuzumab). **I:** Follikuläres Lymphom (FL): Behandlung von Patienten mit bisher unbehandeltem FL, welche eine Systemtherapie benötigen, in Kombination mit Chemotherapie gefolgt von Gazyvaro Erhaltungstherapie (max. für 2 Jahre). Behandlung von Patienten mit FL, welche während oder nach einer Behandlung mit Rituximab oder eines Rituximab enthaltenden Regimens nicht auf die Therapie angesprochen oder während oder nach dieser progredient waren, in Kombination mit Bendamustin gefolgt von Gazyvaro Erhaltungstherapie (max. für 2 Jahre). **Chronische lymphatische Leukämie (CLL):** Behandlung von Patienten mit bisher unbehandeltem CLL und zusätzlichen Komorbiditäten in Kombination mit Chlorambucil. **D:** FL: 1. Zyklus 3 x 1000 mg Gazyvaro (Tag 1, 8 und 15), Zyklen 2–6 bzw. 2–8 jeweils 1000 mg Gazyvaro gefolgt von je 1000 mg Gazyvaro als Erhaltungstherapie alle 2 Monate bis zur Krankheitsprogression oder für bis zu zwei Jahre als i.v. Infusion (21 oder 28 Tage Zyklus). **CLL:** 1. Zyklus 3 x 1000 mg Gazyvaro (Tag 1/Tag 2, 8 und 15), Zyklen 2–6 jeweils 1000 mg Gazyvaro als i.v. Infusion (28 Tage Zyklus). **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Obinutuzumab oder einem der Hilfsstoffe. **VM:** Gazyvaro wird mit Infusionsreaktionen, Überempfindlichkeitsreaktionen einschliesslich Anaphylaxie, Tumorlysesyndrom, Neutropenie, Thrombozytopenie und progressiver multifokaler Leukoencephalopathie in Verbindung gebracht. Bei Patienten mit kardialen Erkrankungen, Infektionen und Hepatitis-B ist Vorsicht geboten. Vor Beginn einer Behandlung mit Gazyvaro sollte ein Screening auf Hepatitis-B Viren durchgeführt werden. **UW:** Sehr häufig: Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, Herpes zoster, Pneumonie, Harnwegsinfektionen, Nasopharyngitis, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, Insomnia, Husten, Obstipation, Diarrhöe, Alopezie, Pruritus, Arthralgie, Rückenschmerzen, Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, Pyrexie, Infusionsreaktionen, Asthenie, Müdigkeit. **P:** 1 Durchstechflasche zu 40 ml enthält 1000 mg Obinutuzumab. Verkaufskategorie A. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der publizierten Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. **Stand:** Januar 2021.

01/2022 M-CH-00001809

Roche

Roche Pharma (Schweiz) AG
4052 Basel



Alle Services und Informationen
zu unseren Produkten und
Therapiegebieten an einem Ort:
www.roche-online.ch

ARI0002h erste europäische akademische CART für RRMM: Tiefes und dauerhaftes Ansprechen, keine Neurotoxizität und zweite Booster-Dosis machbar

ARI0002h ist ein akademisches lentivirales autologes CAR-T-Zellprodukt mit einer kostimulierenden 4-1BB-Domäne und einem humanisierten einzelkettigen variablen Fragment, das auf BCMA abzielt und in vorklinischen Studien eine starke In-vitro- und In-vivo-Aktivität gezeigt hat. Die Autoren berichten über die Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse der multizentrischen klinischen Studie CARTBCMA-HCB-01 für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplem Myelom (RRMM) (NCT04309981), die ARI0002h in 5 spanischen Zentren erhielten.

Therapieschema:

- Nach der Apherese war eine Überbrückungstherapie erlaubt.
- Cyclophosphamid (300 mg/m²) und Fludarabin (30 mg/m²) wurden als Therapie zur Lymphodepletion verwendet.
- Die Zieldosis betrug 3 x 10⁶/kg CAR+-Zellen und wurde fraktioniert verabreicht (10%/30%/60%), mit mindestens 24 Stunden Abstand zwischen den Infusionen.
- Eine zweite Dosis von 3 x 10⁶ CAR+-Zellen/kg war mindestens 4 Monate nach der ersten Dosis bei Patienten geplant, die jeden Grad an Ansprechen erreichten und nach der ersten Verabreichung keine schwerwiegenden Komplikationen hatten.

Die mittlere Produktionszeit für CAR-T-Zellen betrug 11 Tage (Bereich 9–14) bei einem Herstellungserfolg von 100 %.

Behandlungsergebnisse:

- ORR von 30 auswertbaren Patienten: 100 %, mit einer stringenten vollständigen Remission (sCR) plus sehr guter partieller Remission (VGPR) von 90 %.
- mittlere Zeit bis zum ersten Ansprechen: 1 Monat.
- Von 26 MRD-auswertbaren Patienten am Tag +100 waren 92 % im Knochenmark durch NGF MRD-negativ.
- 53 % der Patienten waren nach 16 Monaten noch am Leben und ohne Progression.
- medianes OS: nicht erreicht,
- 16-Monats-OS-Rate: 80 %.

Fazit

Die mediane Zeit nach der ersten Infusion betrug 4 Monate und 38 % erhielten ein zweites Lymphodepletionsschema. Es wurden keine relevanten Toxizitäten nach zweiten Infusionen berichtet. 7 Patienten (29 %) verbesserten ihre Reaktion nach Reinfusion.

ARI0002h ist gemäss den Autoren der erste europäische akademische CART für RRMM mit tiefen und dauerhaften Reaktionen und einem günstigen Sicherheitsprofil. Die Autoren heben die fehlende Neurotoxizität und die Machbarkeit einer zweiten Booster-Dosis hervor.

TF

EFFICACY AND SAFETY OF ARI0002H, AN ACADEMIC BCMA-DIRECTED CAR-T CELL THERAPY WITH FRACTIONATED INITIAL THERAPY AND BOOSTER DOSE IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

EHA Library Fernandez De C. 06/11/22; 356968; S103

Mosunetuzumab: Bei älteren und jüngeren Patienten mit R/R FL und ≥ 2 Vortherapien wirksam und gut verträglich

Der T-Zell-bindende bispezifische monoklonale CD20xCD3-Antikörper Mosunetuzumab leitet T-Zellen um zwecks Elimination von malignen B-Zellen. In einer zulassungsrelevanten Phase-II-Studie (NCT02500407) induzierte Mosunetuzumab tiefe und dauerhafte Remissionen mit einem günstigen Sicherheitsprofil beim rezidivierten/refraktären (R/R) folliculären Lymphom (FL) und ≥ 2 Vortherapien (Budde et al ASH 2021). Hier folgt die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Mosunetuzumab in der Zulassungsstudie bei Patienten (n=90) im Alter von < 65 und ≥ 65 Jahren.

Intravenöses Mosunetuzumab wurde in 21-tägigen Zyklen 1 Step-up-Dosierung verabreicht. Patienten mit vollständigem Ansprechen beendeten die Therapie; Patienten mit teilweisem Ansprechen oder stabiler Erkrankung setzten die Behandlung für bis zu 17 Zyklen fort.

Baseline:

- 30 Patienten waren ≥ 65 Jahre alt (median 71, ECOG PS 1, FLIPI 3–5 53 %; Ann-Arbor-Erkrankung Stadium III/IV 70 %).
- mediane Anzahl vorheriger Therapien in der älteren Altersgruppe: 3 (Bereich: 2–8);
- 77 % waren refraktär gegenüber einem früheren Anti-CD20-Ab,
- 43 % waren doppelt refraktär gegenüber einem früheren Anti-CD20-Ab und einem Alkylierungsmittel.

Behandlungsergebnisse:

- Altersgruppe ≥ 65 Jahre zeigten eine zahlenmäßig höhere objektive Ansprechrates (87 % [95 % KI: 69–96] vs. 77 % [95 % KI: 64–87]) und CR-Rate (70 % [95 % KI: 51–85] vs. 55 % [95 % KI: 42–68]) als jüngere Patienten.

- Die ereignisfreie Rate nach 18 Monaten für die Dauer des Ansprechens betrug 54 % (95 %-KI: 31–76) bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und 59 % (95 %-KI: 43–74) bei Patienten im Alter von < 65 Jahren.

Verträglichkeit:

- AEs der Grade 3–4 war in allen Altersgruppen vergleichbar (73 % vs. 68 %).
- Patienten ≥ 65 Jahre: Weniger schwerwiegende UE jeglicher Art (37 % vs. 52 %),
- Patienten ≥ 65 Jahre: CRS weniger häufig (30 % vs. 52 %),
- CRS-Ereignisse in beiden Gruppen überwiegend Low-Grade (Alter ≥ 65 vs. < 65 Jahre: Grad 1, 20 % vs. 28 %, Grad. 2, 7 % vs. 22 %);
- keine Fälle von Aphasie, Krampfanfällen, Enzephalopathie oder Hirnödemen registriert,
- Schwerwiegende Infektionen aller Grade waren in allen Altersgruppen Jahren vergleichbar (17 % vs. 22 %).

Mosunetuzumab ist laut den Studienautoren bei älteren und jüngeren Patienten mit R/R FL und ≥ 2 Vortherapien wirksam und gut verträglich. Bei älteren Patienten (im Alter von ≥ 65 Jahren) wurden zahlenmäßig niedrigere Raten von CRS und schweren UE beobachtet.

TF

MOSUNETUZUMAB IS EFFICACIOUS AND WELL TOLERATED IN PATIENTS AGED <65 AND ≥65 YEARS WITH RELAPSED/REFRACTORY FOLLICULAR LYMPHOMA AND ≥2 PRIOR THERAPIES: SUBGROUP ANALYSIS OF A PIVOTAL PHASE II STUDY

EHA Library Matasar M. 06/10/22; 357984; P1126

MRD/risikoadaptierte erweiterte KRd-Behandlung nach ASZT: Möglicher neuer Behandlungsstandard

Die Autoren haben gezeigt, dass eine verlängerte Post-ASCT-Behandlung mit Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (KRd) nach KRd-Induktion die Tiefe und Dauer des Ansprechens verbesserte (Jasielec et al., Blood 2020). Dies deutet auf einen Nutzen der Post-ASCT-KRd-Therapie hin.

Sie berichten über die Ergebnisse von ATLAS, einer multizentrischen, internationalen, unverbundenen, randomisierten Phase-3-Studie zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit von KRd nach ASCT im Vergleich zur Erhaltungstherapie mit Lenalidomid (R) (NCT02659293). Es wurden neu diagnostizierte MM-Patienten (R n = 87; KRd n = 93) randomisiert, die eine Induktionstherapie für bis zu 12 Monate gefolgt von einer einzelnen ASCT erhielten und innerhalb von 100 Tagen danach mindestens eine stabile Erkrankung erreichten.

Behandlungsergebnisse:

- ≥ VGPR (88 % vs. 92 %)
- HR (23 % vs. 21 %)
- Nach 6 Zyklen erreichten 47 % der Patienten im KRd-Arm und 29 % im R-Arm MRD-Negativität (p = 0,017).

- 34 KRd-Patienten, die für eine Deeskalation in Frage kamen, wurden nach C8 auf R allein umgestellt und wurden im KRd-Arm pro Intention-to-treat analysiert.
- Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,8 Monaten hatten 23 Patienten (25 %) im KRd-Arm und 38 Patienten (44 %) im R-Arm eine Progression;
- geschätztes medianes PFS: 59,0 Monate für KRd vs. 41,4 Monate für R (Hazard Ratio 0,56, Logrank p = 0,026).
- Beim Cutoff lebten 90 % der KRd- und 87 % der R-Patienten;

Es gab keine behandlungsbedingten Todesfälle und die Toxizitäten aller Grade zwischen den Armen waren generell vergleichbar. Dies ist die erste randomisierte Phase-3-Studie mit verlängerter KRd-Therapie nach der Transplantation, die ein überlegenes PFS im Vergleich zur R-Erhaltung zeigt. Aus diesem Grund erachten die Studienautoren die MRD/risikoadaptierte erweiterte KRd-Behandlung nach ASZT als möglichen neuen Behandlungsstandard.

TF

ATLAS, A PHASE 3 RANDOMIZED TRIAL OF CARFILZOMIB, LENALIDOMIDE, AND DEXAMETHASONE VERSUS LENALIDOMIDE ALONE AFTER STEM-CELL TRANSPLANT FOR MULTIPLE MYELOMA

EHA Library Dytfeld D. 06/10/22; 357039; S175

RVd ± ASCT und R-Maintenance beim NDMM bis zur Progression: Längstes medianes PFS

Eine Lenalidomid(R)-Erhaltungstherapie für 1 Jahr ergab beim NDMM laut den Studienautoren einen Vorteil für das PFS mit RVd plus ASCT versus RVd allein von median 47,3 vs. 35,0 Monaten, nicht jedoch für das OS mit 8-Jahres-Raten von 62 % gegenüber 60 % nach medianem FU von 89,8 Monaten. Dies steht im Zusammenhang mit mehreren wirksamen Optionen beim Rezidiv, einschließlich ASCT beim 1. Rezidiv bei 77 % der Patienten im Arm mit RVd allein (Attal M et al, N Engl J Med 2017; Perrot A et al, ASH 2020).

Hier berichten die Autoren primäre Daten aus ihrer DETERMINATION-Studie in den USA, in der Patienten bis zum Fortschreiten der Krankheit eine R-Erhaltung erhielten.

Nach einem medianem FU von 76 Monaten und 328 Ereignissen lag das mediane PFS bei 46,2 vs. 67,5 Monaten mit RVd allein vs. RVd+ASCT ($p < 0,0001$).

- ▶ Die beste Gesamtansprechrate war 95,0 % versus 97,5 %,
- ▶ \geq sehr gutes partielles Ansprechen: 79,6 % versus 82,7
- ▶ \geq vollständigem Ansprechen 42,0 % versus 46,9 %.

Vorläufige Analysen der minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) zu Beginn der Erhaltungstherapie bei 108 und 90 Patienten zeigten MRD-Negativitätsraten (10-5) von 39,8 % vs. 54,4 % (Odds Ratio 0,55).

Mit RVd allein und RVd+ASCT hatten 78,2 % und 94,2 % der Patienten Grad ≥ 3 Ereignisse, hämatologische Ereignisse beispielsweise 60,5 % vs. 89,9 % [$p < 0,0001$].

Fazit

RVd ± ASCT und R-Erhaltung bis zur Progression führten laut den Autoren zum längsten medianen PFS, das für jeden Ansatz berichtet wurde, und zu einem hochsignifikanten 21,4-monatigen Anstieg des medianen PFS-Vorteils unter Verwendung von RVd + ASCT. Einen Vorteil beim Gesamtüberleben gab es bislang nicht.

TF

PHASE 3 DETERMINATION TRIAL IN NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA: LENALIDOMIDE, BORTEZOMIB & DEXAMETHASONE (RVd) ± ASCT AND LENALIDOMIDE MAINTENANCE TO PROGRESSION

EHA Library RICHARDSON P. 06/12/22; 366214; LB2366

CTX001 hat Potenzial für erste CRISPR/Cas9-basierte Therapie zur funktionellen Heilung von Beta-Thalassämie (TDT) und schwerer Sichelzellen Anämie (SCD)

Die Autoren zitieren frühe Daten aus den zulassungsrelevanten Studien CLIMB THAL-111 (NCT03655678) und CLIMB SCD-121 (NCT03745287), die zeigten, dass eine Einzeldosis von CTX001 HbF und Gesamt-Hb ausreichend erhöhte, um Transfusionen von roten Blutkörperchen und vaso-okklusiv Krisen (VOC) zu eliminieren.

Sie präsentieren einen Bericht über Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der ersten 75 Patienten, denen CTX001 in den laufenden Studien CLIMB THAL-111 und CLIMB SCD-121 verabreicht wurde. Nach der CTX001-Infusion transplantierten alle Patienten Neutrophile und Tc.

Die mediane Zeit bis zur Anreicherung von Neutrophilen und Tc lag bei 29 bzw. 43 Tagen bei Patienten mit TDT und 27 bzw. 32 Tagen bei Patienten mit SCD. 42 von 44 Patienten mit TDT beendeten die Erythrozytentransfusionen.

Patienten mit TDT und SCD mit einer Nachbeobachtungszeit von ≥ 1 Jahr wiesen stabile Anteile bearbeiteter BCL11A-Allele in CD34+-HSPCs im Knochenmark und mononukleären Zellen des peripheren Bluts auf.

Fazit

Die CTX001-Infusion führte bei fast allen Patienten mit TDT zur Eliminierung von Transfusionen und bei allen Patienten mit SCD zur Eliminierung von VOCs, mit damit verbundenen klinisch bedeutsamen Anstiegen von HbF und Gesamt-Hb, die über die Zeit aufrechterhalten wurden. Die Anteile der CRISPR/Cas9-editierten BCL11A-Allele blieben nach > 1 Jahr stabil, was laut den Autoren darauf hindeutet, dass Langzeit-HSCs erfolgreich editiert wurden. Dies bildet die Grundlage für die beobachtete signifikante, dauerhafte Wirksamkeit. Das Sicherheitsprofil ist mit der Busulfan-Myeloablation und autologer Transplantation vergleichbar. Diese Ergebnisse weisen laut den Autoren darauf hin, dass CTX001 das Potenzial hat, die erste CRISPR/Cas9-basierte Therapie zu sein, die eine einmalige funktionelle Heilung für TDT und schweren SCD bietet.

TF

EFFICACY AND SAFETY OF A SINGLE DOSE OF CTX001 FOR TRANSFUSION-DEPENDENT BETA-THALASSEMIA AND SEVERE SICKLE CELL DISEASE

EHA Library Locatelli F. 06/12/22; 366210; LB2367

Glofitamab: Vielversprechende neue Therapie für Patienten mit stark vorbehandeltem und/oder hochrefraktärem DLBCL

Glofitamab ist ein an T-Zellen bindender bispezifischer Antikörper (Ab) mit einer neuartigen 2:1-Konfiguration, die laut den Studienautoren Bivalenz für CD20 (B-Zellen) und Monovalenz für CD3 (T-Zellen) verleiht. In einer Phase-I/II-Studie (NCT03075696) waren ansteigende Glofitamab-Dosen bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem (R/R) B-Zell-Lymphom mit Obinutuzumab-Vorbehandlung (Gpt) und Zyklus (C) 1 Stufe hochwirksam und gut verträglich. Mit der schrittweisen Höherdosierung kann eine effektive Milderung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (CRS) erreicht werden.

Hier präsentierten die Autoren zulassungsrelevante Ergebnisse der Phase-II-Expansion beim R/R diffusem großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) sowie beim hochgradigen B-Zell-Lymphom, primären mediastinalen großzelligen B-Zell-Lymphom oder transformierten folliculären Lymphom. Die Patienten hatten ≥ 2 vorherige Therapien erhalten, darunter ≥ 1 Anti-(a) CD20 Ab und ≥ 1 Anthracyclin.

Therapieschema:

- ▶ Obinutuzumab (1000 mg) wurde 7 Tage vor der ersten Glofitamab-Dosis intravenös (i.v.) verabreicht.
- ▶ IV Glofitamab wurde dann als Step-up-Dosen an Tag (D) 1 (2,5 mg) und D8 (10 mg) von C1 und in der Zieldosis (30 mg) an D1 von C2–12 (21-Tages-Zyklen) verabreicht.

Behandlungsergebnisse:

- ▶ Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9 Monaten (0,1–16) betrug das Gesamtansprechen und die CR-Raten laut IRC 50,0 % bzw. 35,2 %.
- ▶ Die CR-Raten waren bei Patienten mit und ohne vorherige CAR-Ts konsistent (32 % vs. 37 %).
- ▶ mediane Zeit bis zur CR: 42 Tage (95 % KI: 41–48).
- ▶ Die Mehrheit der CRs (33/38; 87 %) dauerte zum Zeitpunkt der Datenschnitt an.
- ▶ Schätzungsweise 84 % der vollständigen Responder und 61 % der Responder sprachen nach 9 Monaten noch an.
- ▶ Bei Datenschnitt betrug die prognostizierte 12-Monats-Gesamtüberlebensrate 48 %, 92 % der vollständigen Responder waren am Leben.

Glofitamab mit fester Dauer induziert laut Studienautoren dauerhafte vollständige Remissionen und hat eine günstige Sicherheit bei Patienten mit R/R DLBCL und ≥ 2 vorherigen Therapien. Dies betrifft auch Patienten mit vorheriger Exposition gegenüber CAR-Ts. Glofitamab ist nach Ansicht der Autoren eine vielversprechende neue Therapie für Patienten mit stark vorbehandeltem und/oder hochrefraktärem DLBCL.

TF

GLOFITAMAB INDUCES DURABLE COMPLETE REMISSIONS AND HAS FAVORABLE SAFETY IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA AND ≥ 2 PRIOR THERAPIES: PIVOTAL PHASE II EXPANSION RESULTS

EHA Library Dickinson M., et al. Jun 11, 2022; 357084; S220



IMPRESSUM

VERLAG

Aerzteverlag **medinfo** AG
Seestrasse 141 • 8703 Erlenbach
Tel. 044 915 70 80 • Fax: 044 915 70 89
info@medinfo-verlag.ch
www.medinfo-verlag.ch

VERLEGERIN & PUBLIZISTISCHE LEITUNG

Eleonore E. Droux

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen (WFR)

REDAKTION

Eleonore E. Droux, Thomas Becker
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen (WFR)

GRAFIK & GESTALTUNG

Nina Hug

BERICHTERSTATTUNG und Bilder

Dr. med. Thomas Ferber (TF)

COPYRIGHT

Aerzteverlag **medinfo** AG Erlenbach. Alle Rechte beim Verlag. Nachdruck, Kopien von Beiträgen und Abbildungen, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlags.

GERICHTSSTAND & ERFÜLLUNGORT

Zürich

DRUCK:

Werner Druck & Medien AG
Leimgrubenweg 9 • 4053 Basel

ISSN: 1664-8390

Beilage zu «info@onco-suisse»