

ASH 2022 New Orleans

10. – 13. Dezember 2022

Kongressausgabe der **info@ONCO-SUISSE**



EDITORIAL

Immuntherapie in der Hämato-Onkologie: Auf dem Weg zu neuartigen Therapien

Liebe Kolleginnen und Kollegen

Nach gut zweijähriger Pause bzw. reduziertem Kongressangebot bot sich im Dezember 2022 erstmalig die Gelegenheit, international tätigen Hämatologinnen und Hämatologen im Rahmen des 64. Jahreskongresses der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) zu treffen. Das Ernest N. Morial Convention Center in New Orleans war recht gut gefüllt und viele Teilnehmende nutzten die Chance, den persönlichen Kontakt wieder verstärkt zu pflegen. Der Kongress wurde erfreulicherweise parallel durch eine online Plattform im sog. Hybridkonzept unterstützt und wissenschaftliche Inhalte waren damit weltweit einfach zugänglich. 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. Inhaltlich wies der Kongress erneut ein hohes wissenschaftliches Niveau auf und ich möchte, ohne den Autoren dieses Heftes vorgreifen zu wollen, kurz meine Highlights mit Schwerpunkt auf dem Gebiet der malignen Hämatologie vorstellen.

1. Die Immuntherapie wird unsere Therapielandschaft und damit die Behandlungsmöglichkeiten fundamental verändern.

Vorreiter sind die zellulären Therapien mit CAR T-Zellen und inzwischen auch bispezifischen Antikörpern. Beide Therapiekonzepte erlauben die zielgerichtete Aktivierung von Effektorzellen gegen Tumorzellen und können langfristige Remissionen insbesondere bei Lymphomen, Leukämien und Myelomen erreichen. Dies nicht nur in der Rezidivbehandlung, sondern auch in frühen Therapielinien z.B. in Kombination mit etablierten Standardbehandlungen oder auch als Teil einer Konsolidationstherapie wie in der ECOG-ACRIN-E1910 Phase-III-Studie mit Blinatumomab bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter BCR-ABL-negativer akuter lymphoblastischer Leukämie der B-Linie (1) gezeigt. Erfreulicherweise ist in der Schweiz im Jahr 2023 mit der ersten Zulassung eines bispezifischen Antikörpers und weiteren CAR T Zell Produkten zu rechnen.

Literatur:

1. Litzow MR et al.: ECOG-ACRIN-E1910 NCTN clinical trial: A phase III randomized trial of blinatumomab for newly diagnosed BCR-ABL-negative B lineage acute lymphoblastic leukemia in adults. ASH 2022; Abstr. #LBA-1
2. Dreyling M et al.: Efficacy and Safety of Ibrutinib Combined with Standard First-Line Treatment or As Substitute for Autologous Stem Cell Transplantation in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network. ASH 2022; Abstr. #001
3. Borchmann P et al.: Treatment Related Morbidity in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma: Results of the Ongoing, Randomized Phase III HD21 Trial By the German Hodgkin Study Group. ASH 2022; Abstr. #317
4. Illerhaus G et al.: Effects on Survival of Non-Myeloablative Chemoimmunotherapy Compared to High-Dose Chemotherapy Followed By Autologous Stem Cell Transplantation (HDC-ASCT) As Consolidation Therapy in Patients with Primary CNS Lymphoma - Results of an International Randomized Phase III Trial (MATRix/IELSG43).ASH 2022; Abstr. #LBA-3

2. Internationale investigator initiated trials (IIT) sind weiterhin der Treiber unserer standards of care (SOC):

Mehrere Studiengruppen haben Daten grosser randomisierter Phase III Studien präsentiert und eindrücklich belegt, dass klinisch relevanter Fortschritt auch bei selteneren Entitäten durch den Zusammenschluss multinationaler Studiengruppen erzielt werden kann. So stellte die EU-MCL Studiengruppe die Daten der TRIANGLE Studie, die Hodgkin-Studiengruppe erste Ergebnisse der HD21 Studie und die IELSG Studiengruppe die Daten der MATRix/IELSG 43 Studie vor. Die TRIANGLE Studie mit knapp 900 Teilnehmern stellt den bisherigen Standard der konsolidierenden Hochdosistherapie mit autologem Stammzellersatz bei fitten Patienten/innen mit Mantelzell-Lymphom (MCL) in Frage und zeigt, dass diese intensive Therapie durch den Einsatz des BTK Inhibitors Ibrutinib ersetzt werden kann (2). Auch in der HD21 mit 1500 an Hodgkin Lymphom erkrankten Patienten/innen lag das Hauptaugenmerk auf einer Toxizitätsreduktion der Therapie bei weiterhin exzellenten Ansprechraten (3). Als dritte grosse Studiengruppe zeigte die IELSG, dass eine konsolidierende Hochdosistherapie mit autologem Stammzellersatz bei fitten Patienten/innen weiterhin als Standard zu betrachten ist (4). Allen drei Studiengruppen gemeinsam ist, dass sie primär akademisch getriebene Fragestellungen aufgreifen und damit nicht reine Medikamentenentwicklung betreiben, sondern sich auch mit Fragen der Toxizitätsminderung bzw. Optimierung der Therapiesequenz beschäftigen.

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



Prof. Dr. med. Christoph Renner

XOSPATA™ gilteritinib

Abridged prescribing information for XOSPATA™: Comp: Film-coated tablets with 40 mg of gilteritinib. **Ind:** Xospata is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients who have relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (AML) with FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) mutations. **Pos/Adm:** The recommended starting dose is 120 mg gilteritinib (three 40 mg tablets) once-daily. The treatment can be continued up to disease progression or intolerable toxicity. Before taking gilteritinib, relapsed or refractory AML patients must have confirmation of FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) mutation (internal tandem duplication [ITD] or tyrosine kinase domain [TKD]) using a validated test. Blood chemistries, including creatine phosphokinase, have to be assessed prior to the initiation of treatment with Xospata, on day 15 of cycle 1 and monthly for the duration of therapy. An electrocardiogram (ECG) has to be performed prior to initiation of treatment with Xospata, on day 8 and 15 of cycle 1, and prior to the start of the next two subsequent cycles. Response may be delayed; therefore, continuation of treatment at the prescribed dose for a period of 6 months should be considered to allow time for a clinical response. No dose adjustment is required for patients with mild or moderate (Child-Pugh Class A, B) hepatic impairment. Gilteritinib has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). No dose adjustment is required in patients with mild (CrCL 60 – <90 ml/min) or moderate (CrCL 30 – <60 ml/min) renal impairment. There is no clinical experience in patients with severe renal impairment (CrCL <30 ml/min). No dose adjustment is required in patients ≥ 65 years of age. Gilteritinib is not recommended for use in children and adolescents. Xospata tablets should be taken orally once-daily with or without food. **CI:** Hypersensitivity to the active substance or any excipients of the product. Anaphylactic reactions have been reported. **Warn/Precaut:** Please refer to the full prescribing information, which is published at www.swissmedicinfo.ch. **IA:** Concomitant use of gilteritinib with drugs that are strong inducers of CYP3A/P-gp should be avoided as they can decrease the plasma exposure of gilteritinib. Concomitant use of gilteritinib with drugs that are strong inhibitors of CYP3A should be avoided as they can increase the plasma exposure of gilteritinib. Alternatives should be considered. However, the patient should be monitored more closely for adverse reactions if a combination with strong CYP3A4 inhibitors cannot be avoided. Drugs that are strong inhibitors of P-gp may increase the plasma exposure of gilteritinib. Avoid concomitant use of these drugs with gilteritinib unless use is considered essential for the care of the patient. *Effect of Xospata on other medicinal products:* Gilteritinib is not an inhibitor or inducer of CYP3A4 or an inhibitor of MATE1 *in vivo*. Based on *in vitro* data, gilteritinib may

reduce the effects of drugs that target 5HT_{2B} receptor or sigma nonspecific receptor. Avoid concomitant use of these drugs with gilteritinib unless use is considered essential for the care of the patient. *In vitro* experiments demonstrated that gilteritinib is a substrate of less use is considered essential for the care of the patient. *In vitro* tor of P-gp, BCRP and OCT1 *in vitro*. As gilteritinib may breast cancer resistant protein (BCRP). Gilteritinib is an inhibit- inhibit these transporters at a therapeutic dose, caution is advised during coadministration of gilteritinib with substrates of P-gp, BCRP and OCT1. **AE:** The safety with relapse or refractory AML who have received most common undesirable effects (≥ 10%) were aspartate aminotransferase (AST) increased, cough, peripheral oedema, dyspnoea, dizziness, hypotension, pain in extremity, nase increased, arthralgia and myalgia.

asthenia, blood creatine phosphoki-

The most frequent serious unde-

patients were acute kidney injury,

creased, hypotension, dyspnoea

desirable effects observed during

frequency category. Frequency

very common (≥ 1/10); common

(≥ 1/1,000 to < 1/100); rare

rare (< 1/10,000); isolated cases

from the available data). Within

fects are presented in order of

disorders Common: electrocardio-

effusion, pericarditis, cardiac fail-

common: diarrhoea (35.1%),

(28.2%), stomatitis (13.5%), ab-

disorders Very common: ala-

(82.1%)*, aspartate aminotransfer-

orders and administration site condi-

fatigue (30.4%), peripheral oedema

malaise *Immune system disorders Com-*

and nutrition disorders Very common:

(64.9%)*, reduced appetite (17.2%), hypo-

mia (51.1%)*, hyperglycaemia (88.1%)*,

(59.9%)* *Psychiatric disorders Very common:* in-

connective tissue disorders Very common: blood alka-

phosphokinase increased (53.9%)*, pain in extremity

musculoskeletal pain *Nervous system disorders Very*

dysgeusia (11%) Uncommon: posterior reversible encephalopa-

common: cough (28.2%), dyspnoea (24.1%) Common: differentiation syn-

itary disorders Common: acute kidney injury * Investigations (frequency is based on central laboratory values) *Description of selected adverse reactions Differentiation syndrome*

Of 319 patients treated with Xospata in the clinical studies, 11 (3%) experienced differentiation syndrome. Differentiation syndrome is associated with rapid proliferation and differ-

entiation of myeloid cells and may be life-threatening or fatal if not treated. Symptoms and clinical findings of differentiation syndrome in patients treated with Xospata included fever,

dyspnoea, pleural effusion, pericardial effusion, pulmonary oedema, hypotension, rapid weight gain, peripheral oedema, rash, and renal dysfunction. Some cases had concomitant

acute febrile neutrophilic dermatosis. Differentiation syndrome occurred as early as one day and up to 82 days after Xospata initiation and has been observed with or without concom-

itant leukocytosis. Of the 11 patients who experienced differentiation syndrome, 9 (82%) recovered after treatment or after dose interruption of Xospata. *PRES* Of the 319 patients

treated with Xospata in the clinical studies, 0.6% experienced posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). PRES is a rare, reversible, neurological disorder, which can

present with rapidly evolving symptoms including seizure, headache, confusion, visual and neurological disturbances, with or without associated hypertension. Symptoms have

resolved after discontinuation of treatment. *QT prolongation* Of the 317 patients treated with gilteritinib at 120 mg with a post-baseline QTC value in clinical studies, 4 patients (1%)

experienced a QTcF > 500 msec. Additionally, across all doses, 12 patients (2.3%) with relapsed/refractory AML had a maximum post-baseline QTcF interval > 500 msec. A concentra-

tion related increase in change from baseline of QTcF (Δ QTcF) was observed across gilteritinib doses ranging from 20 to 450 mg. The predicted mean change from baseline of QTcF

at the mean steady-state C_{max} (282.0 ng/ml) at the 120 mg daily dose was 4.96 msec with an upper 1-sided 95% CI = 6.20 msec. Reporting suspected adverse reactions after authorisa-

tion of the medicinal product is very important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any

suspected adverse reactions online via the EIViS portal (Electronic Vigilance System). You can obtain information about this at www.swissmedic.ch. **P:** 84 film-coated tablets, 40 mg

each, dispensing category: **A** For further information, please refer to the full prescribing information, which is published at www.swissmedicinfo.ch.

Astellas Pharma AG, Richtiring 28, 8304 Wallisellen. www.astellas.ch



7 mm

It's a tablet formulation!

... Because battling FLT3m+ R/R AML is complex enough¹

reduce the effects of drugs that target 5HT_{2B} receptor or sigma nonspecific

less use is considered essential for the care of the patient. *In vitro*

breast cancer resistant protein (BCRP). Gilteritinib is an inhibi-

inhibit these transporters at a therapeutic dose, caution is

substrates of P-gp, BCRP and OCT1. **AE:** The safety

with relapse or refractory AML who have received

most common undesirable effects (≥ 10%) were

aspartate aminotransferase (AST) increased,

cough, peripheral oedema, dyspnoea,

dizziness, hypotension, pain in extremity,

nase increased, arthralgia and myalgia.

sirable effects (≥ 2%) reported in

diarrhoea, ALT increased, AST in-

and differentiation syndrome. Un-

clinical studies are listed below by

categories are defined as follows:

(≥ 1/100 to < 1/10); uncommon

(≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very

(frequency cannot be estimated

each grouping, undesirable ef-

decreasing frequency. *Cardiac*

gram QT prolonged, pericardial

ure Gastrointestinal disorders Very

nausea (29.8%), constipation

dominal pain (13.2%) *Hepatobiliary*

nine aminotransferase increased

ase increased (80.6%)* *General dis-*

tions Very common: pyrexia (41.1%),

(24.1%), asthenia (13.8%) Common:

mon: anaphylactic reaction *Metabolism*

hypokalaemia (33.9%)*, hypocalcaemia

magnesaemia (18.8%)*, hypophosphatae-

hyponatraemia (32%)*, hypoalbuminaemia

somnia/sleeplessness (15%) *Musculoskeletal and*

line phosphatase increased (68.7%)*, blood creatine

(14.7%), arthralgia (12.5%), myalgia (12.5%) Common:

common: dizziness (20.4%), headache (23.5%),

thy syndrome *Respiratory, thoracic and mediastinal disorders Very*

drome *Vascular disorders Very common:* hypotension (17.2%) *Renal and uri-*

nary disorders Common: acute kidney injury * Investigations (frequency is based on central laboratory values) *Description of selected adverse reactions Differentiation syndrome*

Of 319 patients treated with Xospata in the clinical studies, 11 (3%) experienced differentiation syndrome. Differentiation syndrome is associated with rapid proliferation and differ-

entiation of myeloid cells and may be life-threatening or fatal if not treated. Symptoms and clinical findings of differentiation syndrome in patients treated with Xospata included fever,

dyspnoea, pleural effusion, pericardial effusion, pulmonary oedema, hypotension, rapid weight gain, peripheral oedema, rash, and renal dysfunction. Some cases had concomitant

acute febrile neutrophilic dermatosis. Differentiation syndrome occurred as early as one day and up to 82 days after Xospata initiation and has been observed with or without concom-

itant leukocytosis. Of the 11 patients who experienced differentiation syndrome, 9 (82%) recovered after treatment or after dose interruption of Xospata. *PRES* Of the 319 patients

treated with Xospata in the clinical studies, 0.6% experienced posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). PRES is a rare, reversible, neurological disorder, which can

present with rapidly evolving symptoms including seizure, headache, confusion, visual and neurological disturbances, with or without associated hypertension. Symptoms have

resolved after discontinuation of treatment. *QT prolongation* Of the 317 patients treated with gilteritinib at 120 mg with a post-baseline QTC value in clinical studies, 4 patients (1%)

experienced a QTcF > 500 msec. Additionally, across all doses, 12 patients (2.3%) with relapsed/refractory AML had a maximum post-baseline QTcF interval > 500 msec. A concentra-

tion related increase in change from baseline of QTcF (Δ QTcF) was observed across gilteritinib doses ranging from 20 to 450 mg. The predicted mean change from baseline of QTcF

at the mean steady-state C_{max} (282.0 ng/ml) at the 120 mg daily dose was 4.96 msec with an upper 1-sided 95% CI = 6.20 msec. Reporting suspected adverse reactions after authorisa-

tion of the medicinal product is very important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any

suspected adverse reactions online via the EIViS portal (Electronic Vigilance System). You can obtain information about this at www.swissmedic.ch. **P:** 84 film-coated tablets, 40 mg

each, dispensing category: **A** For further information, please refer to the full prescribing information, which is published at www.swissmedicinfo.ch.

Astellas Pharma AG, Richtiring 28, 8304 Wallisellen. www.astellas.ch

1. Potential targeting of FLT3 acute myeloid Leukemia; Alexander J. Ambinder and Mark Levis. Haematologica 2021; Vol. 106(3): 671 – 681.

ASH 2022

Neue Entwicklungen in der Behandlung aggressiver Lymphome

Am diesjährigen virtuellen ASH Kongress bestätigte sich eindrücklich der Wandel hin zu einer immer stärkeren Bedeutung der Immuntherapie in der Lymphom-Behandlung. Die Anzahl an Publikationen zu CAR-T Zellen oder neuen Antikörperkonstrukten hat im Vergleich zu den Vorjahren weiter zugenommen und neben dem Einsatz in fortgeschrittenen Stadien wurden auch frühe Studien zur Erstlinientherapie präsentiert. Dennoch beruhen meine Kongress Highlights derzeit immer noch hauptsächlich auf klassischen Phase III Studien internationaler Studiengruppen, die versuchen, unseren Standard of care durch Anpassung der Medikationskombinationen zu verbessern, sei es durch Reduktion der Toxizität oder Erhöhung der Effektivität.

Diffus grosszelliges B-Zell Lymphom (DLBCL)

Grosse Beachtung fanden die 5-Jahres Daten der REMoDL Studie in der Erstlinienbehandlung von DLBCL Patient/innen (1). Im Rahmen dieser prospektiv randomisierten Phase III Studie wurde die Hinzunahme des Proteasominhibitors Bortezomib zu R-CHOP getestet und eine erste Auswertung nach knapp dreijähriger Beobachtung hatte nicht den erhofften PFS-Zugewinn für Bortezomib gezeigt. Mit nun längerem Follow-up konnte jedoch wie initial postuliert in der ABC DLBCL Subgruppe eine signifikante Verlängerung des PFS als auch des Gesamtüberlebens (OS) belegt werden. Der Unterschied betrug 15% im PFS und 13% im OS 13. Damit ist diese Studie nun doch als positiv zu werten und die Zunahme von Bortezomib zu R-CHOP bei DLBCL Patient/innen mit ABC-Subtyp sollte jeweils vor Therapiebeginn geprüft werden.

Die internationale IELSG Studiengruppe stellte sich in der Behandlung des primären ZNS Lymphoms (PCNSL) die Frage, ob eine konsolidierende Hochdosistherapie mit autologem Stammzellersatz immer noch als Standard anzusehen ist, oder, ob diese intensive Therapie durch zwei Zyklen klassischer Immun-Chemotherapie (R-DeVIC) ersetzt werden kann (2). Es wurden knapp 350 Patient/innen in der MATRix/IELSG43 Studie behandelt und es zeigte sich, dass die Hochdosistherapie mit Stammzellersatz zwar eine höhere Toxizität aufwies, die Ansprechdauer bei einem medianen Follow-up von 45,3 Monaten aber mit einem 3-Jahres PFS von 79% vs 53% deutlich den Hochdosisarm favorisiert ($P=0,0002$). Auch das OS war mit 86% zu 71% signifikant verbessert ($P=0,007$). Damit gilt bei fitten PCNSL Patient/innen die konsolidierende Hochdosistherapie mit Stammzellersatz immer noch als Therapie der Wahl.

Zwei aus meiner Sicht relevante Beiträge zum Einsatz bispezifischer Antikörper (BiMabs) betrafen zum einen ältere unbehandelte DLBCL Patient/innen, die nur eine Monotherapie mit Mosenutzumab

erhielten. Es zeigte sich bei 54 insgesamt Patient/innen eine gute Verträglichkeit des Antikörpers mit einem medianen PFS von sieben Monaten und ein medianes OS von 38 Monaten (3). In der zweiten Studie wurde Glofitamab bei fitteren unbehandelten DLBCL Patient/innen dem Standard R-CHOP Regime hinzugefügt (4). Von den 55 auswertbaren Patient/innen wiesen unabhängig des Risikoprofils mehr als 90% eine mindestens partielle metabolische Remission auf. Die Toxizität des Antikörpers war dabei gering. Beide Studien sind eher Hypothesen generierend und haben zur Initiierung grösserer Phase III Studien geführt.

Mantelzell Lymphom (MCL)

Die TRIANGLE Studie (5) wurde mit Spannung erwartet, da auch Schweizer Zentren über die SAKK beteiligt waren. Die Fragestellung dieser dreiarmligen prospektiv randomisierten Phase III Studie an 870 MCL Patient/innen war, ob in der Erstlinientherapie die Hinzunahme des BTK Inhibitors Ibrutinib die Ansprechraten- und dauer einer intensiven Immunchemotherapie plus Hochdosistherapie und autologem Stammzellersatz verbessern bzw. sogar die Transplantation ersetzen kann. Wie von den meisten Experten erwartet, wurde eine deutliche Verbesserung des medianen Failure-Free-survivals (FFS) mit einem 3-Jahres FFS von 88% zu 72% ($p = 0,0008$) bei einem medianen Follow-up von 31 Monaten erreicht. Der Benefit war insbesondere in der schwierig zu behandelnden Patientengruppe mit erhöhter TP53 Expression zu sehen. Auch in der weiteren Fragestellung, ob es die Transplantation noch benötigt, zeigte sich ein überlegenes 3-Jahres FFS für Ibrutinib mit 86% zu 72%. Das 3-Jahres OS weist bisher einen Trend für eine Überlegenheit beider Ibrutinib-Arme auf. Zusammengefasst legt die Studie damit nahe, dass die frühzeitige Hinzunahme eines BTK Inhibitors in der MCL Erstlinientherapie die Therapieergebnisse verbessern und die Toxizität durch Elimination der Transplantation senken kann. Diese eindrücklichen Ergebnisse wurden von den amerikanischen Kolleginnen und Kollegen etwas hinterfragt, da in den USA bereits jetzt sehr stark Chemotherapie-freie Regime und nicht mehr klassische Immun-Chemotherapien eingesetzt werden. So konnte in einer kleinen Phase I/II Studie mit 24 unbehandelten MCL Patient/innen die Kombination des BTK Inhibitors Acalabrutinib mit dem CD20 Antikörper Rituximab und dem IMiD Lenalidomid ohne Dosisintensivierung bei Transplantation eine Gesamtansprechrate von 100% nach 12 Zyklen und eine CR Rate von 83% erreicht werden (6). Beide Studien zusammen belegen sicherlich, dass die Hinzunahme eines BTK Inhibitors in der Erstlinientherapie sinnvoll ist. Ob schon auf ein komplett Chemotherapie-freies Regime gewechselt werden kann, muss sich erst in prospektiv randomisierten Phase III Studien bewahrheiten.

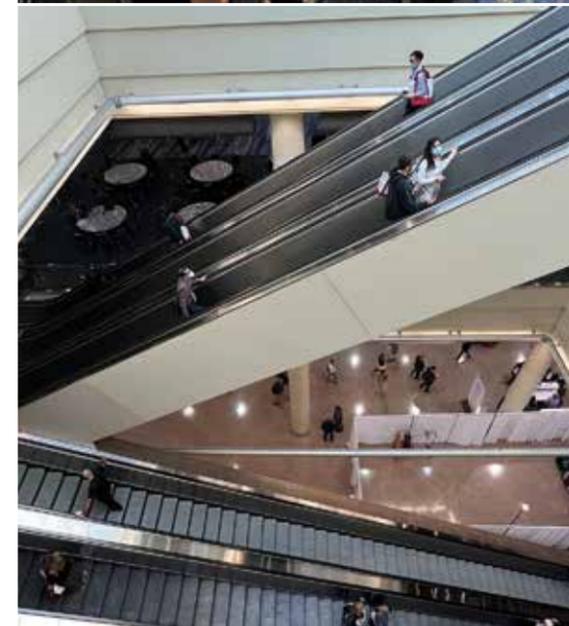
Klassisches Hodgkin Lymphom (cHL)

Die Deutsche Hodgkin Lymphom Studien-gruppe (GHSG) hat erstmals eine umfassende Analyse der HD21 Studie präsentiert. Dabei ging es primär um die Toxizitätsdaten eines modifizierten BEACOPPesc Regimes in der Erstlinienbehandlung von cHL Patient/innen mit fortgeschrittener Erkrankung. In dem experimentellen BrCADD Regime wird Bleomycin durch Brentuximab-Vedotin, Procarbazin durch Dacarbazin und Prednison durch Dexamethason ersetzt (7). Ziel der HD21 Studie ist die Etablierung einer besser verträglicheren Therapie bei Beibehaltung der sehr hohen Effektivität. Die präsentierten Toxizitätsdaten bestätigen dies mit einem deutlich geringeren Transfusionsbedarf, einer geringen Polyneuropathierate und insbesondere auch ein deutlich geringere Infertilität im BrCADD Arm. Die PFS und OS Daten sind weiterhin exzellent und damit sollten auch im Vergleich zu ABVD-haltigen Regimen bei fortgeschrittenem Stadium eher auf die Therapiealgorithmen der GHSG zurückgegriffen werden. In kleineren Phase II Studien wurde eine Reduktion der Chemotherapie bei gleichzeitiger Hinzunahme eines PD1 Inhibitors getestet (8, 9). Die Daten sind erfolgversprechend und legen nahe, dass in Zukunft eine weitere Reduktion der Chemotherapie-bedingten Toxizität durch den Einsatz der Immuntherapie und hier insbesondere PD1 Blocker zu erzielen sein wird.

Prof. Dr. med. Christoph Renner

Literatur:

- Andrew Davies et al., Five-Year Survival Results from the RemoDL-B Trial (ISRCTN 51837425) Show Improved Outcomes in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Molecular Subgroups from the Addition of Bortezomib to R-CHOP Chemoimmunotherapy. Abstract #735
- Gerald Illerhaus et al., Effects on Survival of Non-Myeloablative Chemoimmunotherapy Compared to High-Dose Chemotherapy Followed by Autologous Stem Cell Transplantation (HDC-ASCT) as Consolidation Therapy in Patients with Primary CNS Lymphoma - Results of an International Randomized Phase III Trial (MATRix/IELSG43). Abstract #LBA-3
- Adam Olszewski et al., Mosunetuzumab Monotherapy Continues to Demonstrate Promising Efficacy and Durable Complete Responses in Elderly/Unfit Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Abstract #738
- Max Topp et al., Glofitamab Plus R-CHOP Induces High Response Rates and a Favorable Safety Profile in Patients with Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): Results from a Phase Ib Study. Abstract #737
- Martin Dreyling et al., Efficacy and Safety of Ibrutinib Combined with Standard First-Line Treatment or as Substitute for Autologous Stem Cell Transplantation in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial by the European MCL Network. Abstract #001
- Jia Ruan et al., Phase 2 Trial of Acabrutinib-Lenalidomide-Rituximab (ALR) with Real-Time Monitoring of MRD in Patients with Treatment-Naïve Mantle Cell Lymphoma. Abstract #073
- Peter Borchmann et al., Treatment Related Morbidity in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma: Results of the Ongoing, Randomized Phase III HD21 Trial by the German Hodgkin Study Group. Abstract #317
- Ranjana Advani et al., Pembrolizumab and Chemotherapy in Newly-Diagnosed, Early Unfavorable or Advanced Stage Classical Hodgkin Lymphoma: The Phase 2 Keynote-C11 Study. Abstract #731
- Paul Bröckelmann et al., Nivolumab and AVD in Early-Stage Unfavorable Hodgkin Lymphoma: Follow-up Analysis of the Randomized GHSG Phase II Nivah1 Trial. Abstract #729



Dexamethason-sparende Kombination Daratumumab + Lenalidomid: Tiefes und schnelles Ansprechen

Hier stellen die Autoren die Ansprechraten und die Sicherheitsanalyse der randomisierten Phase-3-Studie IFM2017-03 vor, in der Daratumumab-Lenalidomid (DR) ohne Langzeit-Dexamethason mit Lenalidomid-Dexamethason (Rd) in einer gebrechlichen Population von Patienten mit NDMM verglichen wurde.

Studienanlage

- Patienten mit NDMM im Alter von über 65 Jahren und einem ECOG-Proxy-Frailty-Score ≥ 2 wurden stratifiziert nach ISS und Alter 1: 2 randomisiert, um 28-tägige Zyklen von Lenalidomid (25mg/Tag, 21/28) und Dexamethason (20mg QW) (n= 95)
- oder Daratumumab (1800mg SC QW für 8 Wochen, Q2W für 16 Wochen und Q4W danach), Lenalidomid (25mg/Tag, 21/28) und 2 Zyklen Dexamethason (20mg QW für 8 Wochen) zu erhalten (n= 200), bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität.

Behandlungsergebnisse

- Die Gesamtansprechraten betrug 77 % im Rd-Arm und 89 % im DR-Arm (p=0,025).
- Die 12-Monats-Raten von VGPR oder besser lagen bei 42 % in der Rd- und 58 % in der DR-Gruppe (p=0,013).
- Die Tiefe des Ansprechens verbesserte sich während der Behandlung, und die mediane Zeit bis zum Erreichen der VGPR betrug 11 Monate in der Rd-Gruppe und 5 Monate in der DR-Gruppe.
- Der Nutzen der DR-Behandlung war in allen Untergruppen, die durch Alter, ECOG, Charlson, ISS, Zytogenetik und Kreatinin-Clearance definiert waren, homogen.
- Von den Patienten mit VGPR oder besser nach 12 Monaten waren 63 mittels NGS auf MRD nach 10-5
- Der MRD-Status war nach 12 Monaten bei 18 % der Patienten im Rd-Arm und bei 33 % im DR-Arm negativ (p=0,36).

Verträglichkeit

- Während des ersten Behandlungsjahres trat bei 64% der Patienten im Rd-Arm und 76% der Patienten im DR-Arm mindestens eine UE (Grad ≥ 3) auf (p=0,052).
- Bei den Patienten in der DR-Gruppe traten mehr hämatologische SARs ≥ 3 auf, darunter Neutropenie (Rd 15%, DR 44%, p<0,001) und Anämie (Rd 2%, DR 11%, p=0,01),
- aber ähnlich viele Infektionen ≥ 3 , nämlich 17% im Rd- und 13% im DR-Arm (p=0,38).
- Die Zahl der Abbrüche aufgrund von unerwünschten Wirkungen war in beiden Armen ähnlich (16 % in der RD und 13 % in der DR, p=0,64).

Fazit:

In dieser Phase-3-Studie für gebrechliche Patienten mit NDMM zeigt eine Dexamethason-sparende Kombination aus Daratumumab und Lenalidomid laut den Studienautoren ein tiefes und schnelles Ansprechen und ein günstiges Sicherheitsprofil.

▼TF

569 A Dexamethasone Sparing-Regimen with Daratumumab and Lenalidomide in Frail Patients with Newly-Diagnosed Multiple Myeloma: Efficacy and Safety Analysis of the Phase 3 IFM2017-03 Trial
Salomon Manier, Jill Corre, Cyrille Hulin, et al.

accord

ONKOLOGIE IM FOKUS – Wir machen mehr als nur Medikamente



Die Indikationsbereiche Onkologie und Hämatologie sind die Schwerpunkte unseres ständig wachsenden Produktportfolios. Dieses umfasst Generika, Biosimilars sowie Supportive Care Medikamente.

Unser Aussendienst und der Innendienst in Bottmingen stehen Ihnen sehr gerne zur Verfügung.



Signifikante Risikoreduktion eines TDB-induzierten CRS mit einer Tocilizumab-Vorbehandlung

Die Hemmung der IL-6-, IL-1- oder TNF-^α-Signalübertragung vor der Verabreichung von monoklonalen Antikörpern (TDB) kann die Entwicklung des CRS ohne Auswirkungen auf die Anti-Tumor-Aktivität verhindern. Der laufenden Phase-I-Studie G039775 (NCT03275103) mit Cevostamab, einem FcRH5xCD3-TDB, wurde ein spezieller TCZ-Vorbehandlungsarm hinzugefügt, um festzustellen, ob eine Einzeldosis Tocilizumab (TCZ), die vor der ersten Cevostamab-Dosis verabreicht wird, das Auftreten von CRS verringern kann.

Studienanlage

- Cevostamab wurde intravenös (IV) in einem 21-tägigen Zyklus (C) verabreicht.
- Eine einmalige Initialdosis von 3,6 mg wurde am Tag (D) 1 von C1 verabreicht, gefolgt von einer Zieldosis von 90 mg am Tag C1D8 und dann C2D1 und danach.
- 1x8 mg/kg TCZ i.v. wurde als Vorbehandlung am C1D1 zwei Stunden vor der Verabreichung von Cevostamab verabreicht.

Baseline

- Der Median der vorangegangenen Therapielinien lag bei 4 (2,0-7,0) bzw. 6 (2,0-11,0) in der TCZ-Vorbehandlungsgruppe (n=28) und der Nicht-TCZ-Vergleichsgruppe (n=44).
- Zweiundzwanzig Patienten (78,6 %) waren in der TCZ-Vorbehandlungsgruppe dreifach refraktär und 12 Patienten (42,9 %) waren penta-refraktär, gegenüber 38 (86,4 %) dreifach refraktären und 32 (72,7 %) penta-refraktären Patienten in der Nicht-TCZ-Gruppe.
- Die Patienten im TCZ-Arm waren im Median 4,7 Monate (Spanne: 0,3-11,3) in der Studie, gegenüber 13,1 Monaten (Spanne: 0,2-30,8) im Nicht-TCZ-Arm.

Verträglichkeit

- Insgesamt traten bei 35,7 % der Patienten im TCZ-Arm CRS auf, verglichen mit 90,9 % in der Gruppe ohne TCZ 3,6/90 mg.
- Bei einem Patienten in jeder Gruppe trat ein CRS der Stufe G3 auf.
- In der TCZ-Gruppe benötigten weniger Patienten TCZ zur Behandlung von CRS (5/28)

als in der Nicht-TCZ-Gruppe (16/44).

- Nur zwei Patienten im TCZ-Arm hatten mehr als ein CRS-Ereignis (gegenüber 12/44 ohne TCZ) und es wurden keine CRS-Ereignisse bei C2 und darüber hinaus beobachtet (gegenüber 5/44 ohne TCZ).
- Die Häufigkeit von Nicht-CRS-Ereignissen (insbesondere Thrombozytopenie, Infektionen und Leberenzym erhöhungen) war in der TCZ-Gruppe ähnlich wie in der Nicht-TCZ-Gruppe, mit Ausnahme von Neutropenie (Trudel et al. ASH 2021).
- Im TCZ-Arm traten bei 64,3 % der Patienten G3/G4-Neutropenien auf, im Vergleich zu 38,6 % im Vergleichsarm.
- In beiden Armen waren die Neutropenie-Ereignisse reversibel, mit Wachstumsfaktor wie angegeben kontrollierbar, und keines führte zum Absetzen von Cevostamab.

Behandlungsergebnisse

- Die Gesamtansprechrate im TCZ-Arm mit der Zieldosis von 90 mg betrug 50 % (13/26) [95 % KI: 28,9-71,2] im Vergleich zu 37,2 % (16/43) [95 % KI: 21,6-52,8] bei den Patienten, die 90 mg ohne TCZ-Vorbehandlung erhielten.
- Die Werte des C-reaktiven Proteins, eines nachgeschalteten Produkts der hepatischen IL-6-Aktivierung, wurden bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten im TCZ-Arm stark gesenkt, was auf eine nahezu vollständige Hemmung des IL-6-Signalwegs schließen lässt.

Fazit:

Die klinischen Daten aus der G039775-Studie zeigen erstmals eine signifikante Risikoreduktion der Entwicklung eines TDB-induzierten CRS mit einer TCZ-Vorbehandlung. Dies geschah ohne offensichtlichen Einfluss auf die Anti-Myelom-Aktivität.

TF

567 Pretreatment with Tocilizumab Prior to the CD3 Bispecific Cevostamab in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Showed a Marked Reduction in Cytokine Release Syndrome Incidence and Severity
Suzanne Trudel, Nizar J. Bahlis, Andrew Spencer, et al.

Ibrutinib in der Erstlinienbehandlung von jüngeren MCL-Patienten befürwortet

Im Jahr 2016 initiierte das europäische MCL-Netzwerk jüngere Mantelzell-Lymphom-Patienten (MCL) die randomisierte, offene, dreiarmlige TRIANGLE-Studie, um die Zugabe von Ibrutinib zur Standardbehandlung (Arm A+I) im Vergleich zur bisherigen Standardbehandlung (Arm A) und einer Ibrutinib-haltigen Behandlung ohne ASCT (Arm I) zu untersuchen.

Studienanlage

- Patienten mit zuvor unbehandeltem, fortgeschrittenem MCL im Stadium II-IV, die bis zu 65 Jahre alt und für eine Hochdosis-Cytarabin-Behandlung und ASCT geeignet waren, wurden im Verhältnis 1:1:1 in die drei Studienarme A, A+I und I randomisiert: A (n=288), A+I (n=292) und I (n=290).
- Therapie: drei Zyklen R-CHOP/R-DHAP ohne (Arm A) oder mit Ibrutinib, das den R-CHOP-Zyklen hinzugefügt wurde, und einer zweijährigen Erhaltungstherapie (Arme A+I, I).
- Bei Therapieansprache war in den Armen A und A+I eine ASCT vorgesehen.
- Die Rituximab-Erhaltungstherapie konnte bei allen Patienten, die auf die Therapie ansprachen, unabhängig vom Studienarm durchgeführt werden.

Behandlungsergebnisse

- Die OR- und CR-Raten betragen 94% und 36% von 272 auswertbaren Patienten in Arm A (R-CHOP/R-DHAP) im Vergleich zu 98% und 45% von 559 auswertbaren Patienten in den kombinierten A+I-Armen (Ibrutinib-R-CHOP/R-DHAP).
- Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 31 Monaten zeigte A keine Überle-

genheit gegenüber I in Bezug auf das 3-Jahres-FFS mit 72% (A) vs. 86% (I; p=0,9979, Hazard Ratio: 1,77)

- A+I war A in Bezug auf das FFS mit einem 3-Jahres-FFS von 88 % (A+I) gegenüber 72 % (A; p=0,0008, Hazard Ratio: 0,52) überlegen.
- Untergruppenanalysen nach der Absicht, eine Rituximab-Erhaltungstherapie anzuwenden, änderten nichts an den Hauptergebnissen der fehlenden Überlegenheit von A gegenüber I und der Überlegenheit von A+I gegenüber A.
- Das Drei-Jahres-OS betrug 86 % bei A, 91 % bei A+I und 92 % bei I.
- während der Erhaltungstherapie traten bei A+I wesentlich mehr SARs des Grades 3-5 auf als bei A und I (A+I/A/I:

Fazit:

Der Zusatz von Ibrutinib während der Induktion und als Erhaltungstherapie mit oder ohne ASCT hatte eine starke Wirksamkeit. Die Toxizität war akzeptabel. Die derzeitige hochdosierte Standardschema ist dem neuen ibrutinibhaltigen Schema ohne ASCT laut den Studienautoren klar nicht überlegen. Die aktuellen Ergebnisse sprechen bereits für den Einsatz von Ibrutinib in der Erstlinienbehandlung von jüngeren MCL-Patienten.

TF

1 Efficacy and Safety of Ibrutinib Combined with Standard First-Line Treatment or As Substitute for Autologous Stem Cell Transplantation in Younger Patients with Mantle Cell Lymphoma: Results from the Randomized Triangle Trial By the European MCL Network
Martin Dreyling, Jeanette K. Doorduyn, Eva Gine, et al.

Nachlassen der Wirkung von Lenalidomid zwischen 4 und 5 Jahren bei allen Myelom-Patienten

Da sich die Behandlungsergebnisse für Myelom-Patienten immer weiter verbessern, ist die Frage, ob eine zeitlich begrenzte Erhaltungstherapie mit Lenalidomid ebenso wirksam ist wie eine Behandlung bis zum Fortschreiten der Erkrankung, von entscheidender Bedeutung. Zur Klärung dieser Fragen wurden Daten aus der britischen NCRI-Myeloma-XI-Studie ausgewertet. In dieser Analyse gibt es laut den Studienautoren eindeutige Hinweise darauf, dass die Fortsetzung der Lenalidomid-Erhaltungstherapie über 3 Jahre hinaus mit einem verbesserten PFS verbunden ist. Dies unterstützt die jüngsten Ergebnisse der DETERMINATION- und STAMINA-Studien. Es scheint jedoch einen Zeitpunkt nach der ASCT zu geben, an dem die Fortsetzung der Behandlung keinen Vorteil mehr gegenüber der Beobachtung hat. Die

vorliegende Analyse weist auf ein Nachlassen der Wirkung zwischen 4 und 5 Jahren bei allen Patienten. Bei der Untergruppe der Patienten mit MRD-ve nach ASCT tritt dies bereits früher ein. Es braucht eine kontinuierliche Langzeitbeobachtung dieser und anderer Studien, um den optimalen Zeitpunkt für eine durchzuführende randomisierte Studie zur Unterbrechung oder Fortsetzung der Behandlung zu bestimmen.

TF

570 Defining the Optimal Duration of Lenalidomide Maintenance after Autologous Stem Cell Transplant – Data from the Myeloma XI Trial
Charlotte Pawlyn, Tom Menzies, Faith E Davies, et al.

POWERED BY **V** REMISSION

VENCLYXTO® + Rituximab

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

Auch
in der AML
zugelassen^{‡,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. Fachinformation VENCLYXTO® (Venetoclax), www.swissmedicinfo.ch. 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. **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.swissmedicinfo.ch

abbvie

Akute myeloische & chronisch lymphatische Leukämie

Langanhaltendes Ansprechen unter Kombinationstherapie

Patienten mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) und akuter myeloischer Leukämie (AML) profitieren von fortschrittlichen Behandlungsoptionen. Beim 64. ASH-Annual Meeting 2022 wurden Langzeit-Follow-Up-Daten zu zwei interessanten Kombinations-therapien vorgestellt.

Die Therapielandschaft von CLL und AML hat sich in den letzten Jahren stetig erweitert; die ESMO-Guidelines für beide Indikationen enthalten jeweils Empfehlungen zu Kombinations-therapien (1, 2). Die Studien CAPTIVATE und VIALE-A liefern Langzeit-Follow-Up-Daten zu neuen und bewährten Behandlungsoptionen mit Venetoclax (Ven) für CLL- und AML-Patienten*.

Ibrutinib + Venetoclax bei CLL in der ersten Linie

Der BTK-Inhibitor Ibrutinib (Ibr) und der BCL-2-Inhibitor Ven zeigen aufgrund ihrer komplementären Wirkmechanismen synergistische Effekte. In der internationalen, multizentrischen Phase-2-Studie CAPTIVATE (NCT02910583) wurde die Kombination von Ibr + Ven als Erstlinien-Therapie bei Patienten mit CLL untersucht. Patienten mit bestätigter nicht nachweisbarer minimaler Resterkrankung (uMRD) nach Ende der Ibr + Ven-Therapie wurden auf Placebo (Pbo) oder das Weiterführen der Ibr-Behandlung randomisiert. Die mediane Nachverfolgungszeit nach Randomisierung lag in beiden Armen knapp über 41 Monaten. Ein komplettes Ansprechen (CR) erreichten im Langzeit-Follow-Up 63 % der Patienten unter Pbo und 81 % der Patienten unter Ibr. Die uMRD-Rate blieb im Vergleich zur Vorjahresanalyse stabil um 60 %; das erkrankungsfreie Überleben (DFS) lag 3 Jahre nach Randomisierung unter Pbo bei 85 % (95 % KI: 69–93) und unter Ibr bei 93 % (95 % KI: 80–98). 88 % (95 % KI: 74–95) der Patienten unter Pbo und 95 % (95 % KI: 82–99) der Patienten unter Ibr waren nach 4 Jahren noch progressionsfrei. Die 4-Jahres Rate des Gesamtüberlebens (OS) betrug in beiden Gruppen $\geq 98\%$. Bemerkenswert ist dabei, dass Ibr + Ven in Subgruppen mit Hochrisiko-Faktoren und in der Gesamtpopulation eine vergleichbare Wirksamkeit zeigte. Unter den Nebenwirkungen trat neu-entwickelte Hypertonie nach Randomisierung unter Pbo seltener auf als in der Ibr-Gruppe. Kein Patient im Pbo-Arm hatte nach 3 Jahren Follow-Up eine Dosisreduktion oder einen Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen, im Ibr-Arm waren es 1/41 mit Dosisreduktion und 2/41 mit Therapieabbruch (3).

Venetoclax + Azacitidin bei AML

Die Kombination von Ven + Azacitidin (Aza) ist in der Schweiz basierend auf den Ergebnissen der Viale-A-Studie (NCT02993523) zugelassen für neu-diagnostizierte AML-Patienten, für die eine intensive Chemotherapie nicht infrage kommt. Die finale Analyse dieser Studie wurde nun vorgestellt (cut off 1. Dezember 2021). Nach einem medianen Follow-Up von 43,2 Monaten lag das mediane OS im Ven + Aza-Arm bei 14,7 Monaten und bei 9,6 Monaten im Pbo + Aza-Arm (HR: 0,58; 95 % KI: 0,47–0,72; nominaler P-Wert $< 0,001$; Abb. 1). Der Überlebens-Benefit aus der Interimsanalyse wurde damit bestätigt. Patienten mit einer MRD $< 10^{-3}$, die ein CR + CRi mit unvollständiger hämatologischer Remission (CRi) erreicht hatten, zeigten ein medianes OS von 34,2 Monaten (95 % KI: 27,7–44,0) in der Ven + Aza-Gruppe (N = 69) und von 25,0 Monaten (95 % KI: 7,0–39,8) im Pbo + Aza-Arm (N = 11). Patienten mit CR + CRi und MRD $> 10^{-3}$ erreichten ein medianes OS von 18,7 Monaten (95 % KI: 12,9–23,5) in der Ven + Aza-Gruppe (N = 96) und von 15,1 Monaten (95 % KI: 7,4–26,1) unter Pbo + Aza (N = 24). Nebenwirkungen ≥ 3 . Schweregrades, die bei $\geq 10\%$ der Patienten unter Ven + Aza und Pbo + Aza auftraten, waren Thrombozytopenie (45,9 % vs. 39,6 %), Neutropenie (42,8 % vs. 28,5 %) und febrile Neutropenie (42,8 % vs. 18,8 %) (4).

Sorafenib in Kombination mit einer Chemotherapie erhöhte die CMR nach 4 Therapiezyklen signifikant

Ziel dieser Studie ist es, die Sicherheit und Wirksamkeit von Sorafenib in Kombination mit einer Chemotherapie bei erwachsenen, neu diagnostizierten akuten myeloischen Leukämie mit Kernbindungsfaktor (CBF-AML) zu untersuchen.

Studienanlage

- Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip (1:1) einer Kontrollgruppe (Chemotherapie allein, n=32) oder einer Sorafenib-Gruppe (Sorafenib in Kombination mit Chemotherapie) zugeteilt, n=32.
- In der Kontrollgruppe erhielten die Patienten einen Zyklus Induktionstherapie mit Idarubicin (12 mg/m² an den Tagen 1-3) plus Cytarabin (100 mg/m² an den Tagen 1-7), gefolgt von einem Zyklus Idarubicin (8 mg/m² an den Tagen 1-3) plus Cytarabin (2 g/m² q12h an den Tagen 1-3) und zwei Zyklen hochdosierter Cytarabin-Konsolidierungstherapie (2 g/m² q12h an den Tagen 1-3).
- In der Sorafenib-Gruppe wurden die Patienten mit einer Chemotherapie plus Sorafenib in einer Dosierung von 400 mg zweimal täglich an den Tagen 8-21 während des Induktionszyklus und an den Tagen 1-21 bei jeder Konsolidierung sowie als Erhaltungstherapie für 12 Monate behandelt.

Fazit

Die orale, einmal täglich einzunehmende, Chemotherapie-freie Erstlinien-Therapie mit Ibr + Ven scheint Patienten mit CLL ein nachhaltiges klinisches Ansprechen zu ermöglichen, ist aber in der Schweiz bisher nicht zugelassen. Das langfristige Bestehen der uMRD und das 3-jährige DFS bei 85 % der Patienten bekräftigen das Potential der Behandlung. Auch für die etablierte Behandlung von AML mit Ven + Aza wurde der Langzeit-Benefit bestätigt.

*Venetoclax (Venclyxto®) wird in der Schweiz in Kombination mit Rituximab zur Behandlung von CLL bei vortherapierten Erwachsenen angewendet und als Monotherapie bei Erwachsenen mit CLL, die eine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen und die unter einer Behandlung mit einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs ein Therapieversagen zeigten. Zudem kann Venetoclax zur Behandlung von neu-diagnostizierter AML in Kombination mit Azacitidin oder Decitabin oder niedrig dosiertem Cytarabin eingesetzt werden, wenn eine intensive Chemotherapie für die Patienten nicht infrage kommt.

BCL-2, B-Zell Lymphom 2 Protein
BTK, Bruton-Tyrosinkinase

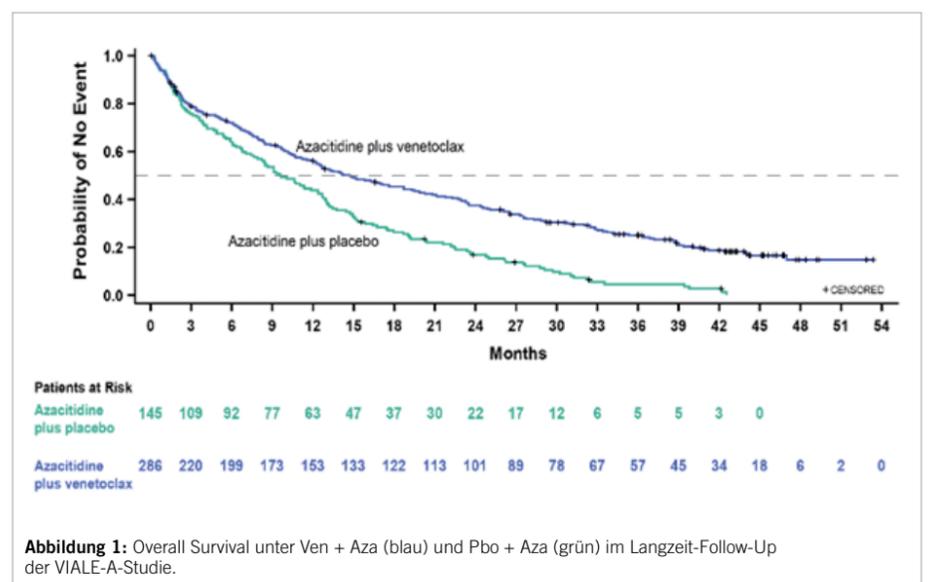


Abbildung 1: Overall Survival unter Ven + Aza (blau) und Pbo + Aza (grün) im Langzeit-Follow-Up der VIALE-A-Studie.

Dr. sc. nat. Katja Becker

Quelle: 64. ASH-Annual Meeting, Dezember 2022, New Orleans, Louisiana, USA

Literatur:

- Eichhorst B et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2021. 32(1): p. 23-33.
- Heuser M et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2020. 31(6): p. 697-712.
- Allan J.N. et al. Treatment Outcomes after Undetectable MRD with First-Line Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven): Fixed Duration Treatment (Placebo) Versus Continued Ibr with up to 5 Years Median Follow-up in the CAPTIVATE Study, Abstract 91, präsentiert am 64. ASH-Annual Meeting, Dezember 2022, New Orleans, Louisiana, USA.
- Pratz K.W. et al. Long-Term Follow-up of the Phase 3 Viale-a Clinical Trial of Venetoclax Plus Azacitidine for Patients with Untreated Acute Myeloid Leukemia Ineligible for Intensive Chemotherapy, Abstract 219, präsentiert am 64. ASH-Annual Meeting, Dezember 2022, New Orleans, Louisiana, USA.

Behandlungsergebnisse

- Die hämatologische Komplettremission in der Sorafenib- und der Kontrollgruppe betrug 96,9 % bzw. 94,1 % (p = .592).
- Nach drei Therapiezyklen wurde eine MMR bei 79,3 % der Sorafenib-Gruppe und 46,9 % der Kontrollgruppe beobachtet (p = .009).
- Die Sorafenib-Gruppe hatte auch eine signifikant höhere CMR als die Kontrollgruppe (62,1 % gegenüber 28,1 %, p = .009).
- Nach vier Therapiezyklen stieg die MMR in der Sorafenib-Gruppe auf 100 % und in der Kontrollgruppe auf 70,8 % (p = .019), während die CMR in der Sorafenib-Gruppe ebenfalls häufiger erreicht wurde als in der Kontrollgruppe (90,9 % vs. 54,2 %, p = .006).

Fazit:

Sorafenib in Kombination mit einer Chemotherapie erhöhte laut den Autoren die CMR nach 4 Therapiezyklen signifikant. Die Inzidenz hämatologischer und nicht-hämatologischer unerwünschter Ereignisse war jedoch nicht erhöht.

TF

830 Prospective Evaluation of Sorafenib Combined with Chemotherapy in Newly Diagnosed Adult Core-Binding Factor Acute Myeloid Leukemia: An Open-Label, Randomized Controlled, Multicenter Phase II Trial
Pengcheng Shi, Xi Jia, Naying Liao, et al.

Asciminib mit guter Verträglichkeit und Wirksamkeit als Erstlinienbehandlung für CP-CML

Asciminib, ein Medikament der ersten Klasse, das BCR::ABL1 durch Bindung an seine Myristoylstelle hemmt, ist bei Patienten wirksam, bei denen zwei oder mehr Behandlungslinien versagt haben. Die prospektive, offene Phase-II- Australasian Leukaemia Lymphoma Group (ALLG) CML13 ASCEND-CML-Studie zielt darauf ab, die Verträglichkeit und Wirksamkeit des Medikaments in der Erstlinienbehandlung zu bewerten.

Studienanlage

- Es sollen 100 Patienten aufgenommen werden. Die Patienten werden zu Beginn der Behandlung mit Asciminib 40 mg zweimal täglich (BID) behandelt und anschließend anhand der optimalen 2020-ELN-Ziele (BCR::ABL1 $\leq 10\%$, $\leq 1\%$ & $\leq 0,1\%$ nach 3, 6 bzw. 12 Monaten) und $\leq 0,01\%$ nach 18 Monaten bewertet.
- Patienten mit Therapieversagen (BCR::ABL1 $> 10\%$ nach 3 oder 6 Monaten; BCR::ABL1 $> 1\%$ nach 12 oder 18 Monaten) erhalten weiterhin Asciminib und zusätzlich entweder Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib, je nach Präferenz des Arztes.

- Zum Zeitpunkt des Daten-Cut-offs am 15. Juli 2022 war die Studie noch offen für die Rekrutierung von 79/100 registrierten Patienten mit einem medianen Follow-up von 10 (0-19) Monaten.

Behandlungsergebnisse

- Die molekulare Analyse für die EMR umfasst alle registrierten Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 3 Monaten (n=63); ein Patient verpasste diese Bewertung, und 3/63 Patienten hatten sich zu diesem Zeitpunkt zurückgezogen (alle 4 wurden als Non-Responder eingestuft).
- Die EMR wurde von 59/63 (93,7 %; 99,1 % CI 81,1-98,9 %) erreicht.
- Nach 3 Monaten hatten 11 Patienten bereits MR4 oder besser erreicht;
- 29/63 Patienten erreichten MMR (Abb. 1 & 2).
- Bei drei Patienten wurde die Dosis von Asciminib nach Protokoll erhöht: Ein Patient mit BCR::ABL1 von 1,1 % nach 6 Monaten und zwei mit BCR::ABL1 von 0,34 % und 0,43 % nach 12 Monaten;
 - weitere molekulare Ergebnisse stehen noch aus.

 **Adcetris**
brentuximab vedotin

**LEAD
THE WAY
with Adcetris[®]**

**Chance to cure in CD30-positive FL HL^{*1},
HL consolidation², r/r HL³, and FL PTCL^{°4}**

FL: Frontline; HL: Hodgkin Lymphoma; PTCL: peripheral T-cell lymphoma; r/r: relapsed/refractory

* Approved for patients with stage IV HL in combination with chemotherapy with doxorubicin, vinblastine and dacarbazine (AVD).

° Approved in combination with chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (CHP).

References: 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-fractory 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.

Healthcare professionals may request a complete copy of the cited literature from the pharmaceutical company.

Adcetris[®] (brentuximab vedotin). Anti-CD30 antibody-drug conjugate (ADC). Recombinant chimeric IgG1 antibody conjugated with the cytotoxic agent monomethyl auristatin E (MMAE). **PF:** Powder for concentrate for solution for infusion. **I:** Previously untreated CD30+ Stage IV Hodgkin lymphoma (HL) in combination with chemotherapy with doxorubicin, vinblastine and dacarbazine (AVD). CD30+ HL at increased risk of relapse or progression after autologous stem cell transplantation (ASCT). Relapsed or refractory CD30+ HL after ASCT or after minimum two previous treatments if a stem cell transplantation is no treatment option. Previously untreated CD30+ peripheral T-cell lymphoma (PTCL) in combination with chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (CHP). Relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma (sALCL). CD30+ cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) after progression under systemic therapy or if another systemic therapy does not come into question. **D:** The recommended dose, as monotherapy or in combination with CHP, is 1.8 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks. The recommended dose in combination with AVD is 1.2 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes on days 1 and 15 of each 28-day cycle. If the patient's weight is more than 100 kg, the dose calculation should use 100 kg. **CI:** Hypersensitivity to ingredients. Combined use with bleomycin. **W&P:** Progressive multifocal leukoencephalopathy, pancreatitis, serious infections and opportunistic infections, infusion-related reactions, pulmonary toxicity, tumor lysis syndrome, peripheral neuropathy (sensory/motor), hematological toxicity including febrile neutropenia, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, increased toxicity in case of severe renal and moderate or severe hepatic impairment, hepatotoxicity, predominantly in the form of ALT/AST elevations, gastrointestinal complications, hyperglycemia, reproductive effects. When administered in combination with chemotherapy, primary prophylaxis with growth factor G-CSF is recommended for all patients. For dose adjustments see information for professionals. **IA:** Co-administration of ketoconazole increases exposure to MMAE. Co-administration of rifampicin reduces exposure to MMAE. Brentuximab vedotin is not expected to alter the exposure to medicines that are metabolized by CYP3A4 enzymes. **P&L:** Adcetris should not be used during pregnancy unless it is clearly necessary. The use during lactation is not recommended. **ADRs:** Very common ($\geq 1/10$): infections, peripheral sensory neuropathy, nausea, fatigue, diarrhea, pyrexia, upper respiratory tract infections, neutropenia, rash, cough, vomiting, arthralgia, peripheral motor neuropathy, infusion-related reactions, pruritus, constipation, dyspnea, weight decreased, myalgia, and abdominal pain. Other very common ADRs in combination therapy: alopecia, anemia, stomatitis, febrile neutropenia, decreased appetite, insomnia, bone pain, back pain, dizziness. For further ADRs see information for professionals. **P:** Vial containing 50 mg brentuximab vedotin: 1, 2 and 10 (10 x 1 multipack). **Sales category:** A. **Marketing authorisation holder:** Takeda Pharma AG, 8152 Opfikon, Switzerland. **Detailed information:** www.swissmedicinfo.ch.

C-APROM/CH/ADC/0080 - 07/2022

Fazit:

Zwischenanalysen der Studie deuten laut den Studienautoren darauf hin, dass Asciminib eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit als Erstlinienbehandlung für CP-CML aufweist. Besonders ermutigend ist für die Autoren die EMR-Rate, die sich wahrscheinlich in verbesserten Langzeitergebnissen niederschlägt. Ebenso ermutigend sind für die Autoren das Sicherheitsprofil und die frühe TD-Rate. Zytopenie und Lipaseerhöhungen waren die häufigsten AEs. Sie scheinen Wirkungen der ABL1-Inhibitor-Klasse zu sein, eine klinisch relevante Pankreatitis wurde nicht beobachtet.

TF

79 Early and Deep Molecular Responses Achieved with Frontline Asciminib in Chronic Phase CML – Interim Results from ALLG CML13 Ascend-CML

David T Yeung, Naranie Shanmuganathan, John Reynolds, et al.

Ponatinib und Blinatumomab bei neu diagnostizierter Ph+ ALL sicher und wirksam mit hohen Raten von CMR- und NGS-MRD-Negativität

Die Kombination von Ponatinib und Blinatumomab könnte laut den Autoren eine wirksame chemotherapiefreie Strategie für Patienten mit Ph+ ALL darstellen und die Notwendigkeit einer allogenen SCT in der ersten Remission verringern.

Therapie

- 40 Patienten erhielten bis zu 5 Zyklen Blinatumomab als Dauerinfusion in Standarddosierungen.
- Ponatinib wurde in Zyklus 1 mit 30 mg täglich begonnen und auf 15 mg täglich reduziert, sobald eine CMR erreicht war.
- Nach 5 Blinatumomab-Zyklen wurde Ponatinib für mindestens 5 Jahre fortgesetzt.
- Zwölf Dosen einer prophylaktischen IT-Chemotherapie mit abwechselnd Cytarabin und Methotrexat wurden verabreicht.

Behandlungsergebnisse

- Von den 28 Patienten, die hinsichtlich des hämatologischen Ansprechens auswertbar waren, erreichten 26 Patienten (93 %) eine CR.
- Von den 38 Patienten, die für eine CMR ausgewertet werden konnten, erreichten 26 Patienten (68 %) eine CMR nach Zyklus 1, und 33 Patienten (87 %) erreichten eine CMR zu einem beliebigen Zeitpunkt.
- Molekulare Reaktionen traten rasch auf, und nach nur 2 Wochen Therapie hatten 15 von 20 getesteten Patienten (75%) eine CMR im peripheren Blut erreicht.
- Zweiundzwanzig von 25 getesteten Patienten (88 %) wurden durch einen NGS-Assay mit einer Sensitivität von 1×10^{-6} ebenfalls MRD-negativ.

- Bei drei dieser Patienten, die mittels NGS MRD-negativ waren, waren gleichzeitig mittels PCR geringe BCR::ABL1-Transkripte nachweisbar (zwischen 0,01 % und 0,05 %).
- Kein Patient war PCR-negativ für BCR::ABL1, aber NGS-positiv.
- Von den 39 Patienten, die mindestens einen vollständigen Zyklus von Ponatinib-Blinatumomab erhielten, befinden sich 38 Patienten in anhaltender hämatologischer Remission.
- Nur ein Patient unterzog sich in der ersten Remission einer SCT; dieser Patient wurde aufgrund von anhaltend nachweisbaren BCR::ABL1-Transkripten von 0,01%-0,05% transplantiert.
- Die geschätzte 2-Jahres-Überlebensrate und das OS liegen beide bei 95 % (95 % Konfidenzintervall, 80-99 %).
- Es wurden keine Rezidive und keine leukämiebedingten Todesfälle beobachtet.
- Bei den 37 Patienten in anhaltender Remission ohne SCT beträgt die mediane Dauer des Ansprechens 14 Monate (Spanne 1-44 Monate).

Fazit:

Die gleichzeitige Anwendung des gut verträglichen chemotherapiefreien Regimes mit Ponatinib und Blinatumomab ist bei Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ ALL laut den Autoren sicher und wirksam und führt zu hohen Raten von CMR- und NGS-MRD-Negativität. Es wurde ein ermutigendes Überleben beobachtet, ohne dass eine SCT erforderlich war.

TF

213

Ponatinib and Blinatumomab for Patients with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia: A Subgroup Analysis from a Phase II Study
Nicholas Short, Hagop Kantarjian, Nitin Jain, et al.

Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom Chance zum dauerhaften Behandlungsstopp

Eine vierfache Induktions- und Konsolidierungstherapie bei einer autologen hämatopoetischen Zelltransplantation (AHCT) führt beim NDMM zu einer hohen Rate an MRD-Negativität. Die Ergebnisse von Patienten, bei denen die MRD-Bestimmung zu einem Therapieabbruch geführt hat, wurde laut den Studienautoren bislang nicht beschrieben und von den Autoren in der MASTER-Studie bei Patienten mit behandlungsbedürftiger NDMM, CrCl \geq 40 ml/min, ausreichender Leber- und Herzfunktion, ECOG-Performance-Status 0-2 und ohne Altersbegrenzung nachgeholt.

Studienanlage

- Die Patienten (n=123) erhielten 4 Zyklen Dara-KRd zur Induktion, eine AHCT und 0, 4 oder 8 Zyklen Dara-KRd zur Konsolidierung, je nach MRD-Status, wie zuvor berichtet.
- Die MRD wurde bei allen Patienten am Ende der Induktion, nach der AHCT und während jedes 4-Zyklus-Blocks der Dara-KRd-Konsolidierung mittels NGS untersucht.
- Primärer Endpunkt war das Erreichen einer MRD-Negativität (<10⁻⁵ gemäß IMWG-Definition) in der ITT-Population. Die Patienten erhielten eine Therapie bis zum Erreichen von zwei aufeinander folgenden MRD <10⁻⁵ (d. h. nach der Induktion und nach der AHCT oder nach der AHCT und während der Konsolidierung).

Behandlungsergebnisse

- 53 Patienten (43%) hatten keine HRCA, 46 (37%) hatten 1 und 24 (20%) hatten 2+ HRCA.
- Insgesamt betrug das 3-Jahres-PFS 91%, 87% und 51% (Panel A, P<0,001) und das 3-Jahres-OS 96%, 91% und 75% (P=0,004) für Patienten mit 0, 1 und 2+ HRCA.
- Bei 118 (96%) der Patienten war die Krankheit durch NGS-MRD nachweisbar.
- Von diesen erreichten 81% MRD-Negativität und 71% MRD < 10⁻⁶.
- 8% mit vorzeitigem Therapieabbruch (Tod, Progredienz oder Rücknahme der Einwilligung),
- 20% beendeten die Behandlung und wechselten zur Erhaltungstherapie mit Lenalidomid,

- 71% erreichten zwei aufeinanderfolgende MRD-negative Bewertungen und kamen in den MRD-SURE.
- Die Wahrscheinlichkeit, MRD-SURE zu erreichen, betrug 66%, 82% bzw. 63% für Patienten mit 0, 1 oder 2+ HR-Anomalien.
- Von den 84 Patienten, die MRD-SURE erreichten, begannen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,8 Monaten nach Beendigung der Behandlung 7 (8%) eine Lenalidomid-basierte Therapie bei Wiederauftreten der MRD und 11 (13%) eine Behandlung bei Fortschreiten der Erkrankung.
- 66 Pat. (79%) blieben ohne Therapie (88%, 83% & 47% der Pat. mit 0, 1 und 2+ HRCA).
- Zwei-Jahres-PFS nach Beendigung der Behandlung: 91%, 89% und 54% (Panel B, P=0,008),
- Zwei-Jahres-OS: 100%, 92% und 100% (P=0,51) für Pat. mit 0, 1 oder 2+ HRCA.

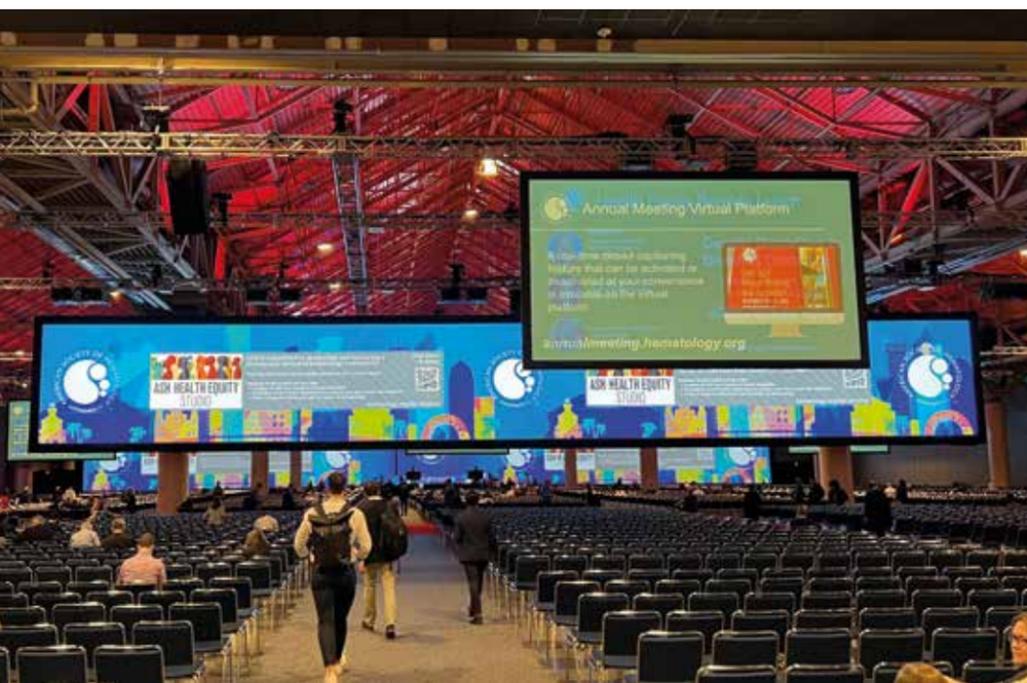
Fazit:

MM-Patienten mit 0 oder 1 HRCA, die nach vierfacher Induktion, AHCT und MRD-angepasster Konsolidierung eine bestätigte MRD-Negativität erreichen, haben ohne Erhaltungstherapie ein ausgezeichnetes PFS und OS. Diese Therapie eröffnet somit für die meisten NDMM Patienten die Chance zum dauerhaften Behandlungsstopp ohne Beeinträchtigung der Krankheitskontrolle. Obwohl die Chancen, eine MRD-SURE zu erreichen, in allen Risikogruppen ähnlich waren, war das Risiko einer Progression bei Patienten mit MM mit extrem hohem Risiko (2+ HRCA) höher. Dies zeigt für die Autoren die Notwendigkeit neuer Konsolidierungsstrategien.

TF

3237 Outcomes of MRD-Adapted Treatment Modulation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Receiving Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomide and Dexamethasone (Dara-KRd) and Autologous Transplantation: Extended Follow up of the Master Trial

Luciano J. Megala Costa, MD, PhD1, Saurabh Chhabra, MD, MS2, Eva Medvedova



Günstiges klinisches Nutzen-Risiko-Profil von ide-cel bei NDMM

Vorliegend werden Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten der Kohorte 2c von KarMMA-2 vorgestellt, die unzureichend auf eine Erstlinientherapie mit ASCT ansprachen.

Studienanlage

Für die Kohorte 2c kamen Patienten mit neu diagnostiziertem MM (NDMM) in Frage, die ≥ 3 Zyklen Induktionstherapie (einschliesslich Proteasom-Inhibitor, immunmodulatorischer Wirkstoff und Dexamethason) erhalten hatten und auf eine ASCT (Einzel- oder Tandemtherapie) unzureichend ansprachen, definiert als weniger als sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) 70-110 Tage nach der letzten ASCT, ohne dass eine Konsolidierungs- oder Erhaltungstherapie durchgeführt wurde.

Baseline

41,9 % der Patienten hatten bei Studienbeginn eine Erkrankung im R-ISS-Stadium I, 16,1 % im Stadium II und keiner im Stadium III.

- 9,7 % der Patienten wiesen eine Hochrisiko-Zytogenetik auf,
- 3,2 % hatten eine durch Knochenmarksbiopsie ermittelte hohe Tumorlast (≥ 50 % CD138+-Plasmazellen im Knochenmark) und
- 6,5 % eine extramedulläre Erkrankung.

Behandlungsergebnisse

- Die CRR lag bei 74,2 % (95 % CI 55,4-88,1) und die ORR bei 87,1 % (95 % CI 70,2-96,4).
- Die mediane TTR betrug 1 Monat (Spanne 0,9-2,8).
- Von den 23 Patienten mit \geq CR hatten 16 (69,6 %; 95 % CI, 49,1-84,4) Patienten 6 Monate nach der Dide-Cel-Infusion MRD-.
- Nach 12 Monaten wurde MRD- bei 17/27 (62,9 %; 95 % KI 44,2-78,5) auswertbaren Patienten, unabhängig vom CR-Status, und bei 16/23 (69,6 %; 95 % KI 49,1-84,4) auswertbaren Patienten mit \geq CR beobachtet.

- Bemerkenswert für die Autoren ist, dass von den 16 Patienten 11 nach 24 Monaten noch eine MRD aufwiesen, bei 2 Patienten keine Daten nach 24 Monaten vorlagen und die Daten von 3 Patienten unbestimmt waren.

Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (UE) des Grades 3-4 während oder nach der Ide-Cel-Infusion wurden bei 29 (93,5%) Patienten gemeldet, am häufigsten Neutropenie bei 25 (80,6%) Patienten, Leukopenie bei 9 (29,0%) und Anämie bei 7 (22,6%).
- Es wurden keine SARs des Grades 5 gemeldet.
- CRS des Grades 1 trat bei 14 (45,2 %) Patienten auf, Grad 2 bei 4 (12,9 %), und kein Patient hatte \geq Gr 3.
- Eine vom Prüfarzt festgestellte Neurotoxizität (NT) trat bei 2 (6,5 %) Patienten auf, einer davon mit Grad 1 und einer mit Grad 3.

Fazit:

Die Behandlung mit Ide-Cel führte laut den Studienautoren zu häufigen, tiefgreifenden und dauerhaften Ansprechen bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Frontline-ASCT. Bei Patienten mit \geq CR nach Ide-Cel-Behandlung beobachteten die Autoren eine frühe, tiefe Tumorbeseitigung, die auch nach 2 Jahren noch anhielt. Die Inzidenz von CRS und NT fiel bei diesen Patienten geringer aus als bei Patienten, die mit Ide-Cel in späteren Behandlungslinien behandelt wurden. Alles zusammen spricht für ein günstiges klinisches Nutzen-Risiko-Profil von ide-cel bei NDMM.

▼TF

3314 KarMMA-2 Cohort 2c: Efficacy and Safety of Idecabtagene Vicleucel in Patients with Clinical High-Risk Multiple Myeloma Due to Inadequate Response to Frontline Autologous Stem Cell Transplantation

Madhav Dhodapkar, Melissa Alsina, Jesus Berdeja, et al.

Kyprolis®
(carfilzomib) Powder for solution for infusion

Wegweisend therapieren mit Kyprolis®¹

Ab dem 1. Rezidiv beim multiplen Myelom

CANDOR (KdD vs. Kd):¹

- Signifikanter PFS Benefit durch KdD
- Lenalidomid-freie Therapie
- Rasches und tiefes Ansprechen

ASPIRE (KRd vs. Rd) & ENDEAVOR (Kd vs. Vd):²

- Signifikante Verlängerung des medianen OS durch KRd bzw. Kd – jeweils um ~8 Monate
- Rasches und tiefes Ansprechen



Interview von Prof. Dimopoulos zu KdD



1. Dimopoulos MA et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open label, phase 3 study. Lancet 2020;396:186–197. 2. Fachinformation Kyprolis® (Carfilzomib) www.swissmedinfo.ch. Fachpersonen können beim Unternehmen entsprechende Referenzen anfordern.

Kyprolis® (Carfilzomib): Irreversibler Proteasom-Inhibitor. **Indikation:** Kyprolis® in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Dexamethason allein ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. **Dosierung/Anwendung:** Die Anfangsdosis von Kyprolis® beträgt 20 mg/m² [max. 44 mg]. Je nach gewähltem Regime wird die Dosis bei Toleranz am Tag 8 von Zyklus 1 erhöht auf 27 mg/m² [max. 60 mg] (bei Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, 2 x wöchentliche Anwendung), 56 mg/m² [max. 123 mg] (bei Kombination mit Daratumumab und Dexamethason oder mit Dexamethason allein, 2 x wöchentliche Anwendung) bzw. auf 70 mg/m² [max. 154 mg] (bei Kombination mit Daratumumab und Dexamethason oder mit Dexamethason allein) Infusion über 3 Wochen, gefolgt von einer Woche Pause. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Nach der Verabreichung von Kyprolis® wurden pulmonale Toxizität (Acute Respiratory Distress Syndrome, akute respiratorische Insuffizienz, akute diffuse infiltrative Lungenerkrankung), pulmonale Hypertonie, Dyspnoe, kardiale Erkrankungen (Herzinsuffizienz, myokardiale Ischämie, Herzinfarkt), Veränderungen im Elektrokardiogramm (Verlängerung des QT-Intervalls, ventrikuläre Tachykardie), Hypertonie (einschliesslich hypertensiver Krisen und Notfälle), akutes Nierenversagen, Tumor-Lyse-Syndrom, Infusionsreaktionen, Venenthrombose (eine Thromboseprophylaxe wird empfohlen), Hämorrhagie, Thrombozytopenie, Leberinsuffizienz, thrombotische Mikroangiopathie (einschliesslich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura/hämolytisch-urämisches Syndrom (TTP/HUS)), posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), Reaktivierung einer Hepatitis-B-Virusinfektion und progressive multifokale Leukenzephalopathie beobachtet. **Interaktionen:** Es ist Vorsicht geboten bei der Kombination mit Substraten von CYP1A2, 2C8, 2C9, 2C19 oder 2B6 (z.B. orale Kontrazeptiva). **Schwangerschaft/Stillzeit:** Während der Schwangerschaft und bei Frauen und Männern im reproduktionsfähigen Alter, die keine effektive Verhütungsmethode anwenden, wird Kyprolis® nicht empfohlen. Es ist nicht bekannt, ob Carfilzomib in die Muttermilch übergeht. **Unerwünschte Wirkungen:** Häufigste (> 20 %): Anämie, Fatigue, Thrombozytopenie, Übelkeit, Diarrhö, Pyrexie, Dyspnoe, Atemwegsinfektion, Husten, Neutropenie. **Schwerwiegendste:** Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Herzstillstand, myokardiale Ischämie, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonitis, akutes Atemnotsyndrom, akute respiratorische Insuffizienz, pulmonale Hypertonie, Dyspnoe, Hypertonie einschliesslich hypertensiver Krisen, akute Nierenschädigung, Tumorlyse-Syndrom, Infusionsreaktionen, gastrointestinale Hämorrhagie, intrakranielle Hämorrhagie, pulmonale Hämorrhagie, Thrombozytopenie, toxischer Leberschaden mit Leberinsuffizienz, Reaktivierung einer Hepatitis-B-Virusinfektion, progressive multifokale Leukenzephalopathie, PRES, thrombotische Mikroangiopathie, TTP/HUS. **Packungen:** 1 Durchstechflasche à 10 mg, 30 mg oder 60 mg Carfilzomib. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. **Verkaufskategorie:** A. **Zulassungsinhaber:** Amgen Switzerland AG, Risch; Domizil: 6343 Rotkreuz. Kyprolis 0522.

Venetoclax in Kombination mit VALDAC: Hohen Rate an molekularem MRD-Ansprechen mit hervorragenden RFS- und OS-Ergebnissen

Die Autoren stellten die Hypothese auf, dass eine VEN-basierte Therapie, die zum Zeitpunkt eines MRD-Rezidivs eingeleitet wird, mit einem besseren klinischen Ansprechen und einem längeren klinischen Nutzen verbunden sein könnte. Sie haben daher eine prospektive Studie durchgeführt, um die Wirksamkeit von niedrig dosiertem Ara-C (VALDAC) + VEN bei Patienten mit AML und MRD-Rezidiv zu untersuchen (ACTRN12619000746134)..

Studienanlage

- In dieser multizentrischen Phase-2-Studie wurden 48 Patienten entweder in einen oligoblastischen Rückfall (5-15% Blasten im Knochenmark; Gruppe A, n=22) oder einen molekularen MRD-Rückfall (Gruppe B, n=26) eingeteilt.
- Die Patienten erhielten VEN 600 mg (Tage 1-28, ohne Dosissteigerung für Gruppe B) und LDAC 20 mg/m² sc (Tage 1-10).

Baseline

- Das zytogenetische Risiko war bei 91 % intermediär, bei 4,5 % günstig und bei 4,5 % ungünstig.
- Die meisten (94 %) hatten zuvor eine intensive Chemotherapie erhalten, und nur 2 (4 %) hatten in der ersten Remission eine HCT erhalten.

Behandlungsergebnisse

- Die Patienten erhielten im Median 3 Zyklen (Spanne 1-21+) von VEN-LDAC (bei 11 Patienten läuft die Behandlung noch).
- Von 22 Patienten mit oligoblastischer Erkrankung wurde bei 17 (77 %) eine CR/CRi erreicht.
- Zwei weitere Patienten erreichten einen morphologisch leukämiefreien Zustand und 1 Patient hatte eine stabile Erkrankung.
- Ein MRD-Ansprechen (≥ 1 log Reduktion) wurde bei den Patienten mit auswertbarem Marker (N=8; alle mit NPM1-Mutation) bei 8/8 (100%) erreicht, mit MRD-Negativität bei 6/8 (75%).
- Bei 25 auswertbaren Patienten mit MRD-Rezidiv wurde ein MRD-Ansprechen bei 68% und ein MRD-Negativbefund bei 52% beobachtet.
- Von den Patienten mit NPM1mut AML, die beim MRD-Rezidiv behandelt wurden, erreichten 13/19 (68%) ein MRD-Ansprechen und 10/19 (53%) ein MRD-negatives Ansprechen.
- Ein MRD-Ansprechen wurde bei 2/3 mit IDH1/2mut, 1/2 mit Core-Binding-Faktor und 1/1 mit KMT2A::MLL3 beobachtet.
- Die Überleitung zu HCT oder DLI (mediane Zeit 4 Monate) war bei 18/27 (67 %) Patienten ≤ 70 Jahre erfolgreich.
- Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,4 Monaten lag das mediane RFS bei 21,5 Monaten und wurde für das OS nicht erreicht.
- Das geschätzte 18-monatige RFS betrug 63,3 % (95 % CI, 48,0-83,5) und das OS 71,1 % (95 % CI, 56,5-89,4).
- In einem multivariaten Cox-Regressionsmodell war die anschließende HCT der einzige signifikante Faktor für das RFS (HR 0,13, 95% CI 0,03-0,61), nicht aber für das OS (HR 0,48, 95% CI 0,13-1,75).

Fazit:

VEN führte laut den Autoren in Kombination mit LDAC zu einer hohen Rate an molekularem MRD-Ansprechen, was hervorragende RFS- und OS-Ergebnissen zeitigte.

TF

606 A Prospective Phase 2 Study of Venetoclax and Low Dose Ara-C (VALDAC) to Target Rising Molecular Measurable Residual Disease and Early Relapse in Acute Myeloid Leukemia
Ing S Tiong, Devendra Hiwase, Emad Uddin Abro, et al.

Gut verträgliche und hochwirksame chemofreie Dreifachkombination von Acalabrutinib-Lenalidomid-Rituximab

Acalabrutinib, ein BTK-Inhibitor der nächsten Generation, hat hohe Ansprechraten bei R/R-MCL und die Autoren stellten die Hypothese auf, dass die Zugabe von Acalabrutinib zu einem Lenalidomid- und Rituximab (LR)-Regime die Aktivität synergieren und die MRD-negative CR beschleunigen würde. Dies würde eine ansprechadaptierte Anpassung der Behandlungsintensität zur Minimierung der Toxizität ermöglichen. Sie berichten über die vorläufigen Ergebnisse der dreifachen ALR als Erstbehandlung für MCL (n=24).

Studienanlage

- Die Studie umfasst die Induktions- und Erhaltungstherapie mit Acalabrutinib (kontinuierlicher Dosierung von 100 mg BID).
- Lenalidomid (15 mg täglich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Zyklus für 12 Zyklen während der Induktion, Dosis bei Verträglichkeit 20 mg und während der Erhaltungstherapie 15 mg).
- Rituximab (wöchentlich x 4 während Zyklus 1, dann einmal jeden zweiten Zyklus während der Induktion und der Erhaltungstherapie).

Baseline

- Alle Patienten befanden sich im Stadium III/IV der Erkrankung, 21 % hatten einen erhöhten LDH-Wert, und bei 96 % war das Knochenmark betroffen.

Behandlungsergebnisse

- Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 19 Monaten, sind alle 24 (100 %) Patienten ohne Anzeichen eines Fortschreitens in der Studie verblieben, darunter 21, die 12 Zyklen der Induktionsbehandlung abgeschlossen haben, und 11, die 24 Behandlungszyklen abgeschlossen haben.
- Von 21 Patienten beträgt die ORR 100 % (90 % CI = 87 %-100 %) und die CR 90,5 % (90 % CI = 73 %-98 %) nach 12 Behandlungszyklen.
- PB-MRD war bei 50% der Patienten (12 von 24) nach 6 Zyklen, bei 71% (15 von 21) nach 12 Zyklen und bei 82% (9 von 11) nach 24 Zyklen nicht mehr nachweisbar ($<10^{-6}$), darunter 80% der Patienten (4 von 5) mit TP53-Mutationen, die nach 12 Zyklen MRD-neg CR erreichten.
- Bis heute haben sieben Patienten mit MRD-negativer CR Acalabrutinib und Lenalidomid abgesetzt.

Mutationsstatus bei 21 Patienten

- IGLL5 (43%), ATM (38%), CCND1 (33%), TP53 (29%), BCL6 (24%), NSD2 (19%), SF3B1 (14%), STAG2 (14%) und ZFHX4 (14%).
- MIPI-Score, Ki67-Index oder TP53-Mutationsstatus hatten keinen Einfluss auf das Ansprechen, das anhand der Lugano-Kriterien oder der PB-MRD beurteilt wurde.

Fazit:

Diese Studie zeigt laut den Autoren eine gute Verträglichkeit und eine hochwirksame chemofreie Dreifachkombination von Acalabrutinib-Lenalidomid-Rituximab (ALR) sowie hohe Raten von MRD-negativen CR als Erstbehandlung von MCL, einschliesslich Hochrisikopatienten mit TP53-Mutationen. Die Echtzeit-MRD-Analyse erleichtert eine an das Ansprechen angepasste Deeskalation der Behandlung während der Erhaltungstherapie, um die Toxizität zu minimieren.

TF

73 Phase 2 Trial of Acabrutinib-Lenalidomide-Rituximab (ALR) with Real-Time Monitoring of MRD in Patients with Treatment-Naïve Mantle Cell Lymphoma
Jia Ruan, John P. Leonard, Gui Zhen Chen et al.



Bei NDMM

Daten unterstreichen Bedeutung einer optimierten Quadruplet-Behandlung

Die Phase-II-Studie CONCEPT (NCT03104842) untersucht das Vierfach-Schema Isatuximab plus Carfilzomib (K), Lenalidomid (R) und Dexamethason (d) (Isa-KRd) bei HR-NDMM in der Induktion und Konsolidierung einschließlich hochdosiertem Melphalan (HDM) bei Patienten, die für eine Transplantation in Frage kommen (TE). Hier wird erstmals über die geplante Zwischenanalyse (IA) des primären Endpunkts MRD-Negativität nach Konsolidierung für TE-Patienten und die entsprechende Endanalyse der nicht transplantationsfähigen (TNE) Patienten berichtet.

Studienanlage

- 153 Patienten mit HR NDMM wurden in die offene Phase II-Studie eingeschlossen.
- 99 von 127 TE-Patienten im Studienarm A (TE-ITT) wurden in die ITT-Population der geplanten IA (TE-ITT-IA) aufgenommen;
- abschließend wird über die Ergebnisse der 26 TNE-Patienten im Studienarm B (TNE-ITT) berichtet.
- Die Patienten erhielten 6 Zyklen Isa-KRd-Induktion, gefolgt von HDM für TE-Patienten oder 2 Isa-KRd-Zyklen für TNE-Patienten, 4 Zyklen Isa-KRd-Konsolidierung und Isa-KR-Erhaltung.

Baseline

- 125 Patienten (99 TE-ITT-IA, 26 TNE-ITT) wurden von August 2017 bis April 2020 in die IA-Population in 17 deutschen Zentren eingeschlossen.
- alle Patienten hatten eine zytogenetische HR-Erkrankung, einschließlich del17p bei 55 Pts (44,0%), t(4;14) bei 48 (38,4%), t(14;16) bei 19 (15,2%) und > 3 Kopien 1q21 bei 45 Pts (36,0%).
- 38 Patienten (30,4%) hatten ≥ 2 HR-Aberrationen.
- 66 Patienten (52,8%) hatten ISS 2 und 58 (46,4%) ISS 3.

Behandlungsergebnisse

- Am Ende der Konsolidierung waren in der TE-ITT-IA-Population 67,7 % (n=63) der Patienten MRD-negativ, 3,2 % (n=3) MRD-positiv, 24,7 % (n=23) hatten den Zeitpunkt nicht erreicht.
- In der TNE-ITT-Population waren 54,2% (n=13) der Patienten MRD-negativ, 0% MRD-positiv, 45,8% (n=11) erreichten den Zeitpunkt nicht.
- Der primäre Endpunkt wurde in beiden Studienarmen signifikant erreicht ($p = 0,0004$ für TE-ITT-IA und $p=0,012$ für TNE-ITT).
- ORR in der TE-ITT-IA: 94,9 % (n=94), wobei 72,7 % mit CR oder besser (n=72), 18,2 % (n=18) mit VGPR, 4 % (n=4) mit PR, 1 % (n=1) mit PD.
- In der TNE-ITT zeigten 57,7% (n=15) eine CR oder besser, 30,8% (n=8) eine VGPR, 3,8% (n=1) waren unbekannt und 7,7% (n=2) erreichten keinen Zeitpunkt.

Verträglichkeit

- Insgesamt traten bei 85,2 % (n=104) \geq Grad 3 behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) auf, schwerwiegende TEAEs bei 64,8% (n=79).

Fazit:

Isa-KRd in der Induktion und Konsolidierung führt laut den Studienautoren zu hohen MRD-Negativitätsraten nach der Konsolidierung in dieser schwer zu behandelnden Population. Die Toxizität entsprach den Erwartungen, und es traten keine neuen Sicherheitssignale auf. Laut Ansicht der Autoren unterstreichen ihre Daten die Bedeutung einer optimierten Quadruplet-Behandlung bei NDMM, insbesondere bei HR-Erkrankungen.

TF

759 Isatuximab, Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (Isa-KRd) in Patients with High-Risk Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Planned Interim Analysis of the GMMG-Concept Trial
Katja C. Weisel, Britta Besemer, Mathias Haenel, et al.

Odronextamab - eine wichtige Behandlungsoption für R/R FL

Die stellenden Autoren zum ersten Mal die Ergebnisse einer vordefinierten Analyse der FL-Kohorte Grad 1-3a aus der ELM-2-Zulassungsstudie mit Odronextamab (Ph2, NCT03888105) vor, die ein optimiertes Step-up-Schema enthielt, um die Wirksamkeit aufrechtzuerhalten und gleichzeitig die akute Toxizität einschließlich des Zytokinreisetzungssyndroms (CRS) zu minimieren.

Studienanlage

- Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit FL Grad 1-3a, die einen Rückfall erlitten hatten oder refraktär gegenüber ≥ 2 vorherigen Therapielinien einschließlich eines Anti-CD20-Antikörpers und eines Alkylators waren.
- Odronextamab wurde in 21-tägigen Zyklen mit Steroidprophylaxe und wöchentlicher Step-up-Dosierung während Zyklus (C) 1 verabreicht.
- Das 1/20-Schema wurde während der Studie überarbeitet, um das CRS-Risiko durch Hinzufügen einer dazwischenliegenden Step-up-Dosis weiter zu verringern.
- Es konnten 96 Patienten hinsichtlich ihrer Sicherheit und 85 hinsichtlich ihrer Wirksamkeit bewertet werden.

Behandlungsergebnisse

- Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 17,3 Monate.
- Die ORR- und CR-Rate nach ICR betrug 81% (69/85) bzw. 75% (64/85).
- Die ORR- und CR-Rate war in allen Hochrisiko-Untergruppen konsistent, einschließlich Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren, POD24, FLIPI 3-5 und Patienten, die auf ihre letzte Therapielinie refraktär waren;
- ORR- und CR-Rate waren auch in der Untergruppe der Patienten konsistent, die mit dem 0,7/4/20 Step-up-Schema behandelt wurden.

- Das Ansprechen war dauerhaft mit einer medianen Dauer des Ansprechens und einer medianen Dauer der CR von 18,2 Monaten.
- Das mediane PFS betrug 20,2 Monate (95% CI 14,8 - nicht abschätzbar [NE]) und
- das mediane OS wurde nicht erreicht (95% CI 23,0 Monate - NE).

Verträglichkeit

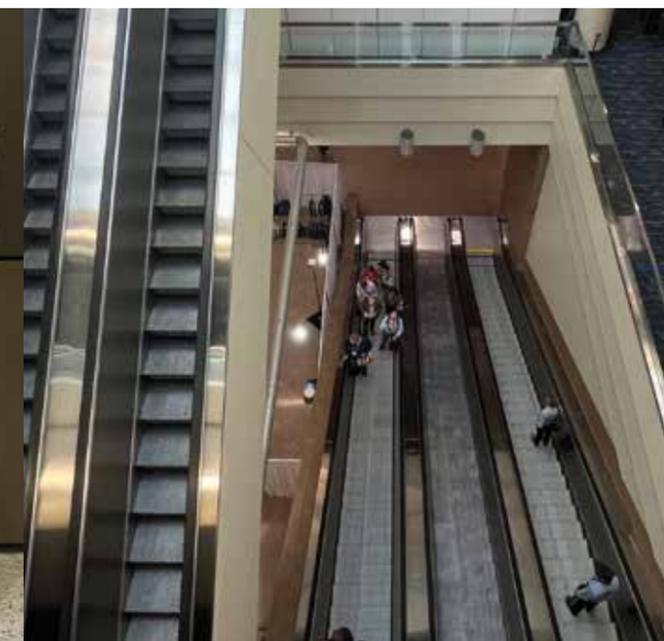
- TEAEs traten bei 95 (99%) Patienten auf, die in 86 (90%) als behandlungsbedingt angesehen wurden.

Fazit:

Die ELM-2-Ph2-Zulassungsstudie zu Odronextamab zeigte eine überzeugende Wirksamkeit bei Patienten mit FL Grad 1-3a, die ≥ 2 vorherige Therapielinien erhalten hatten. Die Dauerhaftigkeit des Ansprechens und die günstigen Überlebensergebnisse sind laut den Studienautoren klinisch wichtig im Zusammenhang mit stark vorbehandeltem, hochgradig r/r FL, bei dem die Prognose in der Regel schlecht ist. Die Autoren weisen darauf hin, dass das 0,7/4/20 Step-up-Schema im Vergleich zu anderen CD20xCD3-Bispezifika gut abschneidet, denn es wurden keine CRS der Stufe 2 oder höher beobachtet. Odronextamab könnte ihrer Ansicht nach eine wichtige Behandlungsoption für R/R FL darstellen, da es eine leichter zugängliche Option mit einem günstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis im Vergleich zu bestehenden Therapien einschließlich der CAR-T-Zelltherapie bietet.

TF

949 Odronextamab in Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Follicular Lymphoma (FL) Grade 1-3a: Results from a Prespecified Analysis of the Pivotal Phase II Study ELM-2
Tae Min Kim, Michal Taszner, Seok-Goo Cho, et al.



Rituximab-Monotherapie bei asymptomatischer LTBFLL hochwirksam, um die TTNT hinauszuzögern

In der internationalen randomisierten Phase-3-Studie "Watch & Wait" (W&W) wurden Patienten mit asymptomatischem follikulärem Lymphom mit geringer Tumormasse (LTBFLL) randomisiert. Hier berichten die Autoren über die abschließende Analyse der W&W-Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,3 Jahren (IQR 11,4-13,3).

Studienanlage

- Ab 10/ 2004 wurden 463 Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit Stadium II-IV, asymptomatisch, LTBFLL (Grad 1-3a) einer RI (R 375 mg/m² wöchentlich über 4 Wochen, n=84), RM (RI gefolgt von R alle 2 Monate über 12 Dosen, n=192) oder W&W (n=187) zugeteilt.

Behandlungsergebnisse

- Eine neue Behandlung wurde bei 242 Patienten eingeleitet (W&W 133, RI 42, RM 67).
- Der Median der TTNT betrug 2,7 Jahre (95 % Konfidenzintervall (CI) 2,2-4,0) für den W&W-Arm, 9,9 Jahre (5,7 - nicht erreicht) für den RI-Arm und wurde für den RM-Arm nicht erreicht.
- Nach 10 Jahren hatten 28,8 % (22,1 %-35,8 %) der Patienten in der W&W-Gruppe keine neue Behandlung begonnen, verglichen mit 49,4 % (37,4 %-60,3 %) in der RI-Gruppe ($p < 0,0001$) und 64,5 % (56,7 %-71,2 %) in der RM-Gruppe ($p < 0,0001$).
- Auch die TTNT war bei den Patienten im RM-Arm signifikant länger als im RI-Arm (HR = 0,61 (0,41-0,90), $p = 0,012$).
- Eine zweite neue Behandlung wurde bei 75 Patienten eingeleitet (W&W 35, RI 13, RM 27).
- Die mediane TT2NT wurde in keiner der drei Gruppen erreicht.
- Nach 25 Monaten betrug die ORR 52,4 % in der RI-Gruppe (CR 31,0 %, CRu 9,5 %) und 76,0 % in der RM-Gruppe (CR 63,0 %, CRu 5,7 %).
- Die Rate der Krankheitsprogression nach 25 Monaten betrug 57,8% in der W&W-Gruppe, 36,9% in der RI-Gruppe und 15,1% in der RM-Gruppe.
- 35 Patienten im W&W-Arm (18,7 %) hatten während der Nachbeobachtung eine Spontanremission mit einer medianen Zeit bis zur Spontan-CR von 1,6 Jahren (1,2-1,8), wobei 24/35 anschließend einen Rückfall erlitten oder eine weitere Behandlung benötigten.
- Die 4-Jahres-PFS-Raten waren in beiden Behandlungsarmen im Vergleich zu W&W überlegen (W&W 32,1% (95% CI 25,5%-38,9%) RI - 56,5% (45,2%-66,4%, $p = 0,0001$), RM - 78,4% (71,9%-83,6%, $p < 0,0001$).
- Auch das PFS war in der RM-Gruppe besser als in der RI-Gruppe (HR = 0,41 (0,27-0,65), $p < 0,001$).
- Es wurden keine signifikanten Unterschiede bei OS oder CSS beobachtet, mit 10-Jahres-OS-Raten von 76,4 %, 80,3 % und 82,5 % und 10-Jahres-CSS-Raten von 87,1 %, 87,9 % und 89,7 % in W&W, RI bzw. RM.

Fazit:

Die Autoren haben gezeigt, dass eine Rituximab-Monotherapie beim asymptomatischen LTBFLL hochwirksam ist, um die TTNT hinauszuzögern, wobei RM der RI überlegen ist. Die Erstbehandlung mit Rituximab hatte im Vergleich zu einer anfänglichen Beobachtungsphase keine schlechteren Ergebnisse nach der ersten neuen Behandlung. Rituximab sollte daher nach Ansicht der Autoren als wirksame Behandlungsoption für Patienten angesehen werden, die eine Chemoimmuntherapie aufschieben möchten.

TF

607

Long Term Follow-up of International Randomised Phase 3 Study of Rituximab Versus a Watch and Wait Approach for Patients with Asymptomatic, Low Tumour Burden Follicular Lymphoma Shows Rituximab Is Highly Effective at Delaying Time to New Treatment without Detrimental Impact Following Next Line of Therapy
Michael Northend, William Wilson, Laura Clifton-Hadley, et al.

Fortschreiten der CML bei Patienten, die für ein Absetzen des TKI in Frage kommen, ist sehr selten

Die TFR-PRO-Studie wurde konzipiert, um eine numerische Bewertung des Risikos einer Krankheitsprogression (DP) nach Behandlungsunterbruch (TD) bei Patienten mit dauerhafter DMR zu erhalten, unabhängig von ihrer Entscheidung, mit TKI zu beginnen.

Studienanlage

- Es handelt sich um eine multizentrische retro-prospektive Beobachtungsstudie, in der CP-CML-Patienten mit stabiler DMR in 20 Zentren in fünf verschiedenen Ländern (Italien, Kanada, Deutschland, Spanien, Frankreich) beobachtet werden.
- Für die Teilnahme an der Studie kommen Patienten mit einer mindestens vierjährigen TKI-Behandlung und einer mindestens 18-monatigen stabilen DMR in Frage, die als BCR-ABL1/ABL1-Transkriptionsverhältnis von weniger als 1/10.000 definiert ist.

Baseline

- Es wurden 810 Patienten registriert, von denen 778 derzeit für die Studie in Frage kommen, so dass insgesamt 3949 Personenjahre für die Analyse zur Verfügung stehen.
- Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 6,0 Jahre (Spanne 0,2-15 Jahre), das mediane Alter bei der Diagnose war 50 Jahre, und 45 % der Patienten sind weiblich.
- Der Sokal-Score (verfügbar bei 406 Patienten) war bei 47,54 % niedrig, bei 33,25 % mittel und bei 19,21 % hoch.

TD und Verlauf

- Insgesamt 434 Patienten (56 %) versuchten zu irgendeinem Zeitpunkt eine TD;
- 35 Patienten (4,40 %) versuchten die TD zweimal.
- MR trat bei 154/434 (35,5 %) Patienten nach der TD auf, was einer TAR von 12,9/100 Personenjahren entspricht (95 % Konfidenzintervall (KI) [11-15,1]), aber auch bei Patienten, die keine TD versuchten (61/344 oder 17,7 %), mit einer TAR von 2,22/100 Personenjahren (95 % KI [1,7-2,8], $p < 0,0001$).

TD-Risiko

- Bei einem Patienten entwickelte sich 18 Monate nach der TD ein lymphoides BC; er erhielt eine allogene BMT und befindet sich derzeit in Remission.
- Somit beträgt das Risiko einer Progression 1/778 oder 0,13 % (95 % KI [0,003-0,7]) in der gesamten Kohorte;
- dieser Wert reicht von 1/434 oder 0,23 % (95 % KI 0,006 %-1,3]) für Patienten, die eine TD versucht haben, bis 0 % (95 % KI [0 %-0,872 %]) für Patienten, die keine TD versucht haben.
- Die TAR der Progression beträgt 0,026/100 Personenjahre (95%CI [0,004-0,184]) in der gesamten Kohorte;
- dieser Wert reicht von 0,084/100 Personenjahre (95%CI [0,012-0,593]) für Patienten, die TD versuchten, bis 0/100 Personenjahre (95%CI [0-0,11]) für Patienten, die TD nicht versuchten.

Fazit:

Die Autoren schliessen, dass das Fortschreiten der CML bei Patienten, die für eine TD in Frage kommen, ein seltenes Ereignis ist (etwa 1 von 1000 Patienten oder 0,026 % pro Jahr bei einem einzelnen Patienten). Ein Zusammenhang mit der TD ist möglich, aber nicht erwiesen.

TF

623

Risk of Progression in Chronic Phase-Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients Eligible for Tyrosine Kinase Inhibitor Discontinuation: The Tfr-PRO Study
Giovanni Zambrotta, Sarit Assouline, Franck E. Nicolini, et al.

Die Kongresszeitungen vom medinfo Verlag

der Fachzeitschriften **info@onco-suisse** und **info@gynäkologie**

Als Beilage der Fachzeitschrift **info@onco-suisse**



GPRC5D-gerichtete CAR-T-Zelltherapie mit BMS-986393: Neues Behandlungsparadigma bei R/R MM

MCARH109, eine auf den Orphan-Rezeptor GPRC5D gerichtete CAR-T-Zelltherapie, hat bei Patienten mit R/R-MM eine vielversprechende anfängliche Sicherheit und Wirksamkeit gezeigt. Die Autoren präsentieren Zwischenergebnisse des Dosis-Eskalationsteils (Teil A) von CC-95266-MM-001 (NCT04674813). Es handelt sich um eine multizentrische, offene Dosisfindungsstudie der Phase 1, die BMS-986393 (CC-95266), eine auf GPRC5D abzielende autologe CAR-T-Zelltherapie, bei Patienten mit R/R MM untersucht.

Studienanlage

- Teil A umfasst Patienten mit ≥ 3 vorherigen Therapielinien, die einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff, eine Anti-CD38-Therapie und, sofern nicht ausgeschlossen, eine Stammzelltransplantation enthielten.
- Vorherige BCMA-gerichtete und CAR-T-Zell-Therapien sind zulässig.
- Nach dem Screening und der Leukapherese erhalten die Patienten bei Bedarf eine Überbrückungstherapie, dann eine lymphozytenabbauende Chemotherapie (Fludarabin 30 mg/m² + Cyclophosphamid 300 mg/m² täglich für 3 Tage), gefolgt von einer einzigen Infusion von BMS-986393.

Baseline

- Es wurden 21 Patienten in die Studie aufgenommen und 17 Patienten erhielten BMS-986393 in Dosen von 25 (n = 5), 75 (n = 9) und 150 (n = 3) \times 10⁶ CAR-T-Zellen.
- Von den behandelten Patienten wiesen 8 (47 %) Patienten eine Hochrisiko-Zytogenetik auf (del[17p], t[4;14] und/oder t[14;16]) und 8 (47 %) Patienten hatten extramedulläre Plasmazytome.
- Sieben (41 %) der Patienten hatten zuvor BCMA-gerichtete Therapien erhalten, darunter 6 (35 %) Patienten, die mit einer BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapie behandelt wurden.
- Vier (24 %) der Patienten hatten ein penta-refraktäres MM.

Behandlungsergebnisse

- Bei 12 von 14 Patienten, bei denen ein erstes (1-monatiges) klinisches Ansprechen festgestellt werden konnte, wurde ein Ansprechen berichtet (Gesamtansprechrate 86 %), darunter bei 4/6 bzw. 3/5 Patienten, die zuvor mit BCMA-gerichteten bzw. BCMA-gerichteten CAR-T-Zell-Therapien behandelt worden waren.
- Die mediane Dauer des Ansprechens wurde für keine Dosisstufe erreicht, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,0 Monaten (Bereich, 1,0-13,1).
- Zum Zeitpunkt der Analyse blieben 15/17 (88 %) Patienten in der Nachbeobachtung;
- 2 (12 %) Patienten brachen die Behandlung aufgrund einer fortschreitenden Erkrankung ab.

Fazit:

Die vorläufige Wirksamkeit erschien vielversprechend; es wurden Antitumorreaktionen beobachtet, einschliesslich Patienten mit CR, die im dritten Monat MRD-negativ waren. In allen getesteten Dosisstufen zeigte BMS-986393 laut den Studienautoren ein günstiges Sicherheitsprofil mit geringfügiger CRS als auch Neurotoxizität, wobei letztere selten und von kurzer Dauer war. Diese ersten Daten sprechen für eine GPRC5D-gerichtete CAR-T-Zelltherapie mit BMS-986393 als neuem Behandlungsparadigma bei R/R MM.

TF

364 Clinical Activity of BMS-986393 (CC-95266), a G Protein-Coupled Receptor Class C Group 5 Member D (GPRC5D)-Targeted Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Therapy, in Patients with Relapsed and/or Refractory (R/R) Multiple Myeloma (MM): First Results from a Phase 1, Multicenter, Open-Label Study
Susan Bal, M. Hakan Kocoglu, Omar Nadeem, et al.

GC012 CAR-T-Zelltherapie: Günstiges Sicherheitsprofil und hohe Wirksamkeit mit 100% ORR und 100% MRD-Negativität.

Auf der Grundlage von vielversprechenden Ergebnissen haben die Autoren die Sicherheit und Durchführbarkeit der auf BCMA und CD19 zielenden GC012F CAR-T-Zelltherapie in der Erstbehandlung von TE-Hochrisiko-NDMM-Patienten in einer einarmigen, offenen, vom Prüfarzt initiierten Phase-1-Studie (NCT04935580) untersucht.

Studienanlage

- TE-Hochrisiko-NDMM-Patienten kamen für die Studie in Betracht, wenn sie eines oder mehrere der folgenden Merkmale aufwiesen:
- R-ISS-2 oder -3; del17p, t(4;14), t(14;16) oder 1q21amp ≥ 4 Kopien;
- extramedulläre Erkrankung (EM);
- IgD- oder IgE-Subtyp;
- LDH > oberer Grenzwert; oder eine der Hochrisikodefinitionen von mSMART3.0.
- GC012F wurde als einmalige Infusion in drei Dosierungen (DL) von 1x10⁵/kg, 2x10⁵/kg oder 3x10⁵/kg verabreicht, nachdem der Patient eine konditionierende Chemotherapie bestehend aus Cyclophosphamid und Fludarabin erhalten hatte.

Baseline

- mittlere Zeit von der Diagnose bis zur Infusion 4,5 (Spanne 3,2-5,4) Monate.
- 100 % der Patienten wiesen ein oder mehrere Hochrisikomerkmale auf, darunter 92,3 % im R-ISS-Stadium II oder III, 69,2 % mit EM, 33,3 % 1q21 ≥ 4 -Kopien und 15,4 % vom Typ IgD.
- Zwölf Patienten erhielten 2 Zyklen Induktionstherapie mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd), und
- ein Patient erhielt vor der Infusion 1 Zyklus Bortezomib, Epirubicin und Dexamethason (PAD) und 1 Zyklus VRd.

Behandlungsergebnisse

- Zum Stichtag (mediane Nachbeobachtungszeit 5,3 Monate, Spanne 2,3-12,5 Monate) war die Zahl der wirksamkeitsrelevanten Patienten (n= 13) erreicht, mit einer Gesamtansprechrate (ORR) von 100 % [95 % Konfidenzintervall (KI), 72-100];
- 100 % der Patienten (95 % KI, 72-100) erreichten ein sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) oder besser, mit 69 % (95 % KI, 39-90) stringentem komplettem Ansprechen (sCR).
- 100% (4/4) der Patienten in DL 2 und 50% (4/8) der Patienten in DL3 erreichten nach der Infusion eine MRD-negative sCR, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass die Patienten in der DL2-Gruppe weniger HR-Faktoren aufwiesen als die Patienten in der DL3-Gruppe.
- Alle Patienten (100 %) erreichten eine MRD-Negativität (minimale Resterkrankung).
- Es wurde kein Unterschied zwischen den Dosierungen festgestellt.
- MRD-Bewertung mit Euroflow für die Landmark-Analyse 1 Monat 1 und Monat 6 nach der Infusion, 100% der auswertbaren Patienten waren zu beiden Zeitpunkten MRD-negativ.

Verträglichkeit

- Ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) trat nur bei drei Patienten (23 %) mit 15 % Grad 1 (n=2) bzw. 8 % Grad 2 (n=1) auf.
- Es gab keine behandlungsbedingten CRS- und ICANS-Ereignisse vom Grad ≥ 3 .

Fazit:

In dieser Phase-I-Studie für neu diagnostiziertes Hochrisiko-MM, das für eine Transplantation in Frage kommt, hatte BCMA-CD19 dual FasTCAR-T GC012F bei günstigem Sicherheitsprofil eine hohe Wirksamkeit mit 100% ORR und 100% MRD-Negativität.

TF

366 Phase I Open-Label Single-Arm Study of BCMA/CD19 Dual-Targeting FasTCAR-T Cells (GC012F) As First-Line Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed High-Risk Multiple Myeloma
Juan Du, Weijun Fu, Jing Lu, et al.



IMPRESSUM

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

VERLEGERIN & PUBLIZISTISCHE LEITUNG
Eleonore E. Droux

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

CHEFREDAKTION
Thomas Becker

REDAKTION
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Eleonore E. Droux
lic. phil. Christoph Sulser

BERICHTERSTATTUNG
Prof. Dr. med. Christoph Renner
Dr. med. Thomas Ferber (TF)
Dr. sc. nat. Katja Becker

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: 2813-0782

Beilage zu «info@onco-suisse»



**ASH ANNUAL
MEETING AND
EXPOSITION**

December 9-12, 2023

San Diego, CA

In-Person/Virtual