

ASH 2020

Virtuell und aktuell

5.–8. Dezember 2020

Kongressausgabe der **info@onkologie**



EDITORIAL

Best of ASH 2020 «Die Hämatookologie in Zeiten von COVID-19»

Die Pandemie hat die Hämatookologie in besonderer Weise getroffen. Nicht nur dass wissenschaftliche Aktivitäten ausgebremst wurden und der Kongress der American Society of Hematology (ASH) diesmal virtuell stattfinden musste, sondern Patienten mit einer hämatookologischen Erkrankung sind besonders gefährdet für eine Infektion mit dem COVID-19-Virus und auch der Verlauf ist schwerer und die Prognose schlechter. Dazu kommen Beeinträchtigungen und Engpässe bei der Versorgung, d.h. Patienten meiden aus Angst vor einer Infektion medizinische Einrichtungen, so dass Diagnosen verspätet gestellt werden oder die Therapie erst mit einer Verzögerung eingeleitet oder unterbrochen wird. Was dies für die Prognose betroffener Patienten bedeutet, ist im Moment noch nicht absehbar.

Doch auch unter erschwerten Bedingungen konnte der Kongress wieder einmal unter Beweis stellen, welche Dynamik diesem Fachgebiet inne ist und mit welchen innovativen Strategien man bei vielen hämatologischen und hämatookologischen Erkrankungen dem Ziel näher kommt, aus einer potentiell tödlichen eine zwar noch nicht heilbare aber chronische Erkrankung zu machen. Was waren die Höhepunkte des Kongresses?

Bei monogenetischen hämatologischen Erkrankungen wie Hämophilie, Thalassämie und Sichelzellerkrankung geben Ergebnisse erster Studien Anlass zur Hoffnung, dass mit einer Gentherapie mittels viraler Vektoren oder mittels mRNA solche Erkrankungen in Zukunft geheilt werden könnten.

Bzgl. COVID-19 konnte in einer experimentellen Studie eine günstige Wirkung von T-Zellen von Genesenen gezeigt werden. Ein anderer Ansatz ist die Hemmung von Komponenten des stark aktivierten Komplementsystems mit monoklonalen Antikörpern. Beim cGVH überzeugte der JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib in der Second line (REACH3-Studie). Was die CAR-T-Zelltherapie beim DLBCL betrifft, so stellt sich die Frage, warum nur jeder zweite dauerhaft anspricht. Ist es die im Verlauf nachlassende Expression oder eine Mutation von CD19? Gibt es Patienten, bei denen andere Targets entscheidend sind? Neue CAR-T-Zellpräparate und bispezifische Antikörper könnten hier einen Fortschritt bringen. Auch hat die CAR-T-Zelltherapie beim MM Einzug in die Therapie gehalten und es gibt erste positive Daten bei der CLL.

Dass weniger mehr sein kann, zeigt eine Studie, bei der das bisher etablierte hochdosierte Methotrexat beim DLBCL nicht vor einem ZNS-Rezidiv schützt. Die HARMONY-Studie belegt erneut, dass Big-data-Plattformen das individualisierte Management bei hämatookologischen Erkrankungen wesentlich optimieren können. Im Rahmen der APOLLO-3-Studie konnte gezeigt werden, dass der monoklonale Anti-CD38-Antikörper Daratumumab (Darzalex®) s.c. zusätzlich gegeben zu Pomalidomid und Dexamethason bei Patienten mit einem rezidierten oder refraktären MM die Prognose verbessert. Und auch für CML-Patienten gibt es Neues. Mit Asciminib steht der erste Vertreter einer ganz neuen Substanzklasse, nämlich der STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket) – Inhibitoren zur Verfügung, dessen Wirkmechanismen sich von den etablierten TKIs wesentlich unterscheidet. Im Vergleich mit dem TKI Bositinib erwies sich Asciminib bei Patienten mit einer neu diagnostizierten CML oder bei solchen, die bereits mindestens zwei TKIs erhalten hatten, als überlegen.

Ein innovativer Therapieansatz sind auch die bispezifischen T-Zell-Antikörper wie Mosunetuzumab, Glofitamab und Cevostamab. In ersten Studien konnten mit Mosunetuzumab und Glofitamab CR-Raten von über 50% bei Patienten mit einem r/r DLBCL und r/r NHL dokumentiert werden. Und in der First line bei Patienten, die nicht für eine komplette Immunchemotherapie geeignet waren, lag die Erfolgsrate bei 45,5%. Und auch beim MM erwies sich Cevostamab bei intensiv vorbehandelten Patienten mit einer CR-Rate von über 50% als gut wirksam.

Diese kleine Auswahl möge Ihnen «Appetit» machen. Das Team von info-Onkologie hat den Kongress verfolgt und für Sie liebe Leserinnen und Leser die wichtigsten News in der vorliegenden Zeitung zusammengetragen.

Viel Spass bei der Lektüre wünscht Ihnen

Ihre Eleonore E. Droux
Verlegerin



G EHEN SIE DEN NÄCHSTEN SCHRITT MIT **GAZYVARO**

JETZT
kassenzulässig in
den 3 Indikationen:¹

1. LINE | 1. LINE | 2. LINE r/r
CLL | **FL** | **FL**

Im FL ohne vorgängige
Kostengutsprache

Referenz:

1. Spezialitätenliste: www.spezialitaetenliste.ch

FL = Follikuläres Lymphom
CLL = Chronisch Lymphatische Leukämie

GAZYVARO® (GA101, Obinutuzumab): Humanisierter monoklonaler, Typ II Antikörper gegen das Antigen CD20. **Indikation:** Behandlung von Patienten mit bisher unbehandeltem **Follikulärem Lymphom (FL)**, welche eine Systemtherapie benötigen, in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von GAZYVARO Erhaltungstherapie (für max. 2 Jahre). Behandlung von Patienten mit **FL** in Kombination mit Bendamustin, gefolgt von GAZYVARO Erhaltungstherapie (für max. 2 Jahre), welche während oder nach einer Behandlung mit Rituximab oder eines Rituximab enthaltenden Regimens nicht auf die Therapie angesprochen oder während oder nach dieser progredient waren. Behandlung von Patienten mit bisher unbehandelter **chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)** und zusätzlichen Komorbiditäten in Kombination mit Chlorambucil. **Dosierung: FL:** Im 1. Zyklus (21 oder 28 Tage Zyklus) werden 3 × 1000 mg GAZYVARO (Tag 1, 8 und 15), in den Zyklen 2–6 bzw. 2–8 jeweils 1000 mg GAZYVARO gefolgt von je 1000 mg GAZYVARO als Erhaltungstherapie alle 2 Monate bis zur Krankheitsprogression oder für bis zu zwei Jahre als i. v. Infusion verabreicht; **CLL:** Im 1. Zyklus (28 Tage Zyklus) werden 3 × 1000 mg GAZYVARO (Tag 1/Tag 2, 8 und 15), in den Zyklen 2–6 jeweils 1000 mg GAZYVARO als i. v. Infusion verabreicht. Infusionslösung (hergestellt mit 0.9% NaCl-Lösung) darf nicht als intravenöse Stoss- oder Bolusinfusion appliziert werden. **Kontraindikationen:** Bekannte (IgE-vermittelte) Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **Warnhinweise & Vorsichtsmassnahmen:** Auftreten von Infusionsreaktionen (IRR) vor allem bei CLL und während der ersten Infusion: zur Prophylaxe ist bei CLL eine Prämedikation erforderlich. Auftreten von Hypotonien: evtl. Unterbrechung antihypertensiver Therapien. Vorbestehende kardiale oder pulmonale Erkrankungen: engmaschige Kontrolle. Patienten mit akuten lebensbedrohlichen respiratorischen Symptomen, IRR Grad 4 oder zweimal auftretender IRR Grad 3 sollten kein GAZYVARO mehr erhalten. Patienten mit hoher Tumorlast und/oder hoher Anzahl an zirkulierenden Lymphozyten (Lymphozytenzahl > 25 × 10⁹/l und/oder Niereninsuffizienz (CrCl < 70ml/min) sollten eine Prophylaxe gegen Tumorlysesyndrom (TLS) erhalten. Auftreten von Neutropenien, Thrombozytopenien, Verschlechterung vorbestehender kardialer Erkrankungen: engmaschige Kontrolle. Bei aktiver Infektion sollte GAZYVARO nicht verabreicht werden. Eine Voruntersuchung auf Hepatitis B wird bei allen Patienten vor der Behandlung empfohlen. Fälle von Progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) sind berichtet worden. Die Anwendung von GAZYVARO sollte während der Schwangerschaft vermieden werden. **Unerwünschte Wirkungen:** IRR, TLS, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Infektionen, PML. **Packung:** 1 Durchstechflasche zu 40 ml enthält 1000 mg Obinutuzumab. Liste A. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. Stand August 2019.

02/2020
CH/GAZ/1806/0004b



Roche Pharma (Schweiz) AG
4052 Basel

G
GAZYVARO®
obinutuzumab

HARMONY-Big-Data-Plattform

Eine Informationsquelle für die personalisierte Medizin bei Blutkrebs

Dank neuer Analysemethoden wurden wichtige neue Erkenntnisse generiert, die die Therapie von Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie und Multiplen Myelom i.S. einer Individualisierung optimieren können.

Die HARMONY-Alliance präsentierte neueste Daten einer Big-Data-Plattform von 12.000 AML- und MM-Patienten, die faszinierende Einblicke in die molekulare Landschaft dieser beiden Erkrankungen ermöglichen. Dadurch gelingen eine bessere Charakterisierung und ein besseres pathophysiologisches Verständnis dieser Malignome. Ausgehend von diesen Daten entwickelten die Forscher ein verbessertes Risikostratifizierungsmodell. Darüber hinaus hat diese Big Data das Potential, neue Wirkstoffziele zu identifizieren und somit auch neue zielgerichtete Wirkstoffe zu entwickeln.

Der klinische Verlauf von Patienten mit einer AML ist sehr unterschiedlich. Im Rahmen von HARMONY wurden die Genprofile von 4.986 Patienten mit einer AML analysiert. Dabei gelang auch ein Einblick in die Dynamik der Mutationen, d.h. welche Mutationen zuerst und welche erst später im Krankheitsverlauf auftreten.

Außerdem wurde auch der Zusammenhang von Mutationsmustern mit klinischen Ergebnissen wie Remissionen, Rückfall und Überleben untersucht. Die Analyse ergab, dass viele Patienten mit Hochrisiko-Mutationsmustern nur wenig von einer allogenen Stammzelltransplantation profitieren. Jetzt gelang es spezifische Hochrisiko-Genotyp-Kombinationen zu identifizieren, die mit dieser Therapie einen größeren Überlebensvorteil zeigen.

Auch beim MM sind die klinischen Ergebnisse sehr unterschiedlich, die Überlebenszeit reicht von wenigen Monaten bis zu mehr als 10 Jahren. Die Analyse der HARMONY-Daten von 7.077 MM-Patienten ergaben, dass Patienten, die bisher als mittleres Risiko eingestuft wurden, eine sehr heterogene Gruppe mit unterschiedlichem Risiko für Progression oder Tod darstellen. Es gelang jetzt eine Unterteilung dieser Patienten in vier verschiedene Risikogruppen. Die Hälfte konnte einem niedrigen oder niedrigen Zwischenrisiko zugeordnet werden, die andere Hälfte einem mittelhohen oder hohem Risiko. Mit dieser neuen Einteilung gelingt eine bessere Abschätzung der Prognose eine auf das individuelle Risiko jedes Patienten zugeschnittene Therapie. ▶PS

Quelle: ASH 2020, #1077 und #1329

DLBCL

Polatuzumab Vedotin bewährt sich auch in der Real World

Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin hat in einer klinischen Studie in Kombination mit Bendamustin und Rituximab bei Patienten mit einem r/r DLBCL seine gute Wirksamkeit unter Beweis stellen können. Dass diese Ergebnisse auch in der Real World erreicht werden, das konnte jetzt in einer Registerstudie der German National Compassionate Use Program (CUP) gezeigt werden.

Dabei wurden die Daten von 97 Patienten mit einem r/r DLBCL ausgewertet und zwar bezüglich PFS und OS. Davon erhielten 49 Patienten Polatuzumab Vedotin als Bridging-Therapie und zwar 39 vor einer geplanten CAR-T-Zelltherapie, 9 vor einer allogenen Stammzelltherapie und 1 vor einer Therapie mit einem bispezifischen Antikörper. 48 Patienten erhielten Polatuzumab Vedotin in einem palliativen Setting, d.h. sie waren für eine Transplantation nicht geeignet. Alle Patienten waren maximal vorbehandelt. Dem behandelnden Arzt war freigestellt, ob Polatuzumab Vedotin als Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab oder in Kombination mit einer Chemotherapie verabreicht wurde.

Die ORR betrug im Bridging-Kollektiv 33%, davon 1 Patient mit einer kompletten Remission und 9 Patienten mit einer partiellen Remission. Es zeigte sich ein Trend zugunsten der Kombination mit der Chemotherapie im Vergleich mit den beiden anderen Strategien (42% vs. 20%). 15 Patienten (24%) konnten einer CAR-T-Zelltherapie oder einer Stammzelltransplantation zugeführt werden. 4 Patienten (8%) zeigten eine rasche Progression und wurden dann nur palliativ behandelt.

Im Palliativ-Kollektiv erreichten unter der Therapie mit Polatuzumab Vedotin 19% eine komplette Remission und die ORR betrug 56%. Das PFS nach 6 Monaten lag bei 36% und das OS bei 51% bei einem medianen Follow up von 9,7 Monaten. Auch in diesem Setting schnitt die Kombination mit der Chemotherapie etwas besser ab. Je intensiver die Vorbehandlung umso schlechter das PFS.

Insgesamt waren die Ergebnisse der Registerstudie etwas schlechter als in der Zulassungsstudie, was damit zu erklären ist, dass bei Patienten in der Registerstudie die Erkrankung weiter fortgeschritten war. ▶PS

Quelle: ASH 2020, Poster #1206

Maligne Lymphome

Response-Beurteilung nach RECIL bewährt sich auch in der GALLIUM-Studie

Der bisherige Standard zur Beurteilung des Therapieerfolgs bei malignen Lymphomen sind die Lugano 2014-Kriterien. Dieses Assessment basiert vorwiegend auf dem PET-CT mit 18F Fludeoxyglukose (FDG). Doch nicht alle Lymphome sind FDG-avid und es steht nicht immer eine PET-CT zur Verfügung. Dann bedient man sich ausschliesslich des CTs, wobei bis zu sechs tumoröse Zielläsionen zweidimensional vermessen werden. In den letzten Jahren hat sich ein neuer Kriterienkatalog etabliert, nämlich „The Response Evaluation Criteria in Lymphoms (RECIL)“. Dieser basiert auf nur eindimensionalen Messungen von bis zu 3 Zielläsionen. Die Frage, ob RECIL eine ebenso zuverlässige Beurteilung des Therapieerfolgs erlaubt wie die Lugano 14-Kriterien, wurde jetzt anhand der Patienten der GALLIUM-Studie überprüft. Der Vergleich ergab eine hohe Konkordanz der beiden Kriterienkataloge im Hinblick auf das Vorliegen einer kompletten Remission und somit der Prognose (92,1%). Nur bei der Beurteilung des PFS (85,7%) war die Konkordanz schlechter. Somit ist RECIL beim FL eine gut praktikable und zuverlässige Alternative für Lugano 14.

Ein Update der GALLIUM-Studie verfestigt den Stellenwert von Obinutuzumab (Gazyva®) plus Chemotherapie beim unbehandelten Follikulären Lymphom. Dabei erwies sich der MRD-Status als zuverlässiger prädiktiver Marker und somit als wichtiger Schritt zu einer individualisierten Therapieentscheidung.

Der MRD (minimal residual disease)-Status nach einer Therapie sagt etwas über die Tiefe des Behandlungserfolgs aus, mit anderen Worten, Patienten, die MRD-positiv sind, haben eine höhere Rezidivrate und somit eine schlechtere Prognose. In der GALLIUM-Studie erwies sich die Obinutuzumab-basierte Immunochemotherapie der Rituximab-basierten deutlich überlegen, d.h. die Rate an PFS-Events (Progression oder Tod) war um 28 Prozent niedriger. Auch der Anteil der Patienten, die MRD-negativ wurden, war höher (92 Prozent vs. 85 Prozent). Patienten, die eine MRD-Negativität erreichten, hatten insgesamt eine bessere Prognose, vor allem dann, wenn dieser Status früh erzielt wurde. ▶PS

Quelle: ASH 2020, Abstract #1124



Kurz und knapp

Hämophilie B

Ist eine Heilung in Sicht?

Die Gentherapie bei der Hämophilie B ist eine vielversprechende Option, bietet sie doch die Möglichkeit einer Heilung.

Etranacogene dezarpavovec ist eine experimentelle Gentherapie für Patienten mit einer Hämophilie B. Dabei wird das Gen für den Gerinnungsfaktor IX mittels Adenoviren in die Leberzellen transportiert. In einer ersten Phase-2-Studie konnte mit diesem viralen Gentaxi bei 3 Patienten nach der einmaligen Applikation des Genmaterials eine Faktor XI Aktivität von 41% erreicht werden. Dieser Effekt war auch noch nach einem Jahr nachweisbar. In dieser Studie waren Patienten mit neutralisierenden Antikörpern ausgeschlossen.

Im Rahmen der HOPE-B-Studie wurde jetzt erstmals die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Therapie bei Patienten mit einer mittelschweren und schweren Hämophilie B, die teilweise (42,6%) bereits neutralisierende Antikörper unter der F IX-Substitution gebildet hatten, untersucht. 26 Wochen nach der Applikation des Gens war es zu einem Anstieg der F XI-Aktivität im Durchschnitt auf 37,2% gekommen, so dass keine prophylaktische F IX-Gabe mehr erforderlich war. Dieser therapeutische Effekt war unabhängig von dem Antikörperstatus, d.h. auch bei Patienten mit neutralisierenden Antikörpern in gleichem Mass nachweisbar. Nur ein Patient mit einem sehr hohen Antikörper-Titer zeigte keine Response. Bei 72,2% der Patienten traten nach Weglassen der Substitution keine Blutungen auf. 15 Patienten berichteten über insgesamt 21 Blutungsereignisse ▶PS

Quelle: ASH 2020, Abstract LBA-6

Obinutuzumab bewährt sich als Backbone auch ohne Chemotherapie

Die Therapie der CLL hat in den letzten Jahren durch die Einführung neuer Substanzen wie Acalabrutinib (BTKi A), Venetoclax (V) und Obinutuzumab (O) grosse Fortschritte gemacht. Jetzt konnte in einer Studie gezeigt werden, dass eine Triple-Therapie mit diesen Substanzen in der Frontline eine geringere Toxizität ausweist.

In früheren Studie konnte gezeigt werden, dass eine duale Therapie mit BTKi wie Ibrutinib (I) und V oder die Triple-Therapie mit I, V und O gut wirksam ist, aber mit kardialen und infektbedingten Komplikationen assoziiert ist, die die Anwendung limitieren. Im Rahmen dieser Studie wurde der Frage nachgegangen, ob eine zeitlich limi-

tierte Triple-Therapie mit dem spezifischer wirkenden BTKi Acalabrutinib in der First line bei CLL-Patienten mit einem ungünstigen Risikoprofil besser verträglich ist. Eingeschlossen wurden 44 Patienten mit einer nicht vorbehandelten CLL, wobei 39% der Patienten eine TP53-Aberration oder -mutation aufwiesen. Die Daten von 36 Patienten

mit einem mittleren Follow up von 16 Monaten konnten ausgewertet werden. Die ORR bei ihnen lag bei 100% (43% CR/CRi, 57% PR). Die BM-uMRD (bone marrow undetectable MRD) betrug nach Zyklus 16 31%. Bei einer ITT-Auswertung lag diese Zahl bei 78%. Eine Progression wurde nicht beobachtet. Diese Ergebnisse waren unabhän-

gig vom TP53-Status. Die Verträglichkeit und Sicherheit war gut: Nur bei 2% trat eine \geq Grad 3-Infektion auf. Die Daten belegen, dass Obinutuzumab sich als Backbone-Therapie auch bei einer Chemotherapie-freien Therapie der CLL in der First line bewährt.

PS

Quelle: ASH 2020 Abstract #2216

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.

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, 2x wöchentliche Anwendung), 56 mg/m² [max. 123 mg] (bei Kombination mit Daratumumab und Dexamethason oder mit Dexamethason allein, 2x wöchentliche Anwendung) bzw. auf 70 mg/m² [max. 154 mg] (bei Kombination mit Daratumumab und Dexamethason oder mit Dexamethason allein, 1x wöchentliche Anwendung). Die Anwendung von Kyprolis® erfolgt als 10 minütige (bei Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) bzw. 30 minütige (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), 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 1120

Allogene T-Zellen

Neuer Therapieansatz bei COVID-19?

Ca. 20% der Patienten mit COVID-19 entwickeln einen schweren Verlauf mit einem ARDS bzw. einem Multiorganversagen und die Gesamtmortalität beträgt 4%. Bei Patienten mit einem kompromittierten Immunsystem wie bei einer Hochdosis-Chemotherapie bzw. einer Transplantation steigt die Mortalität auf 20% an. Erste Daten sprechen dafür, dass T-Zellen von Genesenen einen protektiven Effekt entfalten könnten; denn Patienten mit einer geringeren Zahl an T-Zellen bzw. einer Dysregulation des zellulären Immunsystems zeigen einen schwereren Verlauf als solche mit einer normalen Zahl an T-Zellen.

In einer Studie wurde bei 30 genesenen COVID-19-Patienten mit einem milden Verlauf Virus-spezifische-aktive T-Lymphozyten gewonnen. Dabei handelt es sich um CD4+ und CD8+-T-Zellen. Diese wurden dann in vitro mit allogenen COVID-19-infizierten Zellen konfrontiert, die virale Antigene bilden. Die Patienten-Lymphozyten konnten in dieser experimentellen Studie die virale Antigen-Produktion stoppen. Jetzt soll dieser Therapieansatz bei Patienten mit einem schweren Verlauf im Rahmen einer klinischen Studie untersucht werden.

PS

Quelle: ASH 2020, Abstract #703



Zulassungserweiterung von Kyprolis®

Beim r/r Multiplen Myelom ist Dreier-Kombination wirksamer als Zweierkombination

Im Rahmen der CANDOR-Studie wurde bei Patienten mit einem refraktären bzw. rezidierten multiplen Myelom die Dreier-Kombination Carfilzomib (Kyprolis®) plus Dexamethason plus Daratumumab (KdD) mit der Zweier-Kombination Carfilzomib plus Dexamethason (Kd) verglichen. Dabei erwies sich die Dreier-Kombination als überlegen und zwar unabhängig von der Vorbehandlung. Auf der Basis dieser Daten erfolgte jetzt die Zulassung der Lenalidomid-freien Dreier-Kombination mit Carfilzomib, Dexamethason und Daratumumab.

Bei einem neu diagnostizierten MM ist die Kombination Lenalidomid plus Bortezomib heute der Standard. Doch nicht wenige Patienten sind bzw. werden refraktär gegenüber diesen Substanzen und entwickeln ein Rezidiv. Für solche Patienten besteht ein Bedarf für neue Lenalidomid-freie Behandlungsstrategien. Dazu gehört der Proteasomen-Inhibitor Carfilzomib (K) und der gegen CD38 gerichtete monoklonale Antikörper Daratumumab (D). Im Rahmen der randomisierten CANDOR-Phase-3-Studie wurde die Dreier-Kombination KdD mit der Zweier-Kombination Kd verglichen. Aufgenommen in diese Studie wurden 466 Patienten mit einem refraktären bzw. rezidierten MM. Das mediane Follow up betrug 16,9 Monate. Endpunkt der Studie war das PFS.

Das mediane PFS lag in der KdD-Gruppe bei 28,6 Monaten, in der Kd-Gruppe dagegen nur bei 15,2 Monaten. Dies entspricht einer Risikoreduktion bzgl. Progression oder Tod von 37% (HR=0,63; p=0.0014). 39% der Patienten im KdD-Arm waren mit Lenalidomid vorbehandelt, 32% waren sogar gegenüber Lenalidomid refraktär. Der Benefit von KdD fand sich in allen Subgruppen und war unabhängig davon, ob die Patienten vorher mit Lenalidomid behandelt wurden bzw. refraktär gegenüber Lenalidomid waren. In beiden Gruppen verging 1 Monat, bevor die Wirkung einsetzte. Bei einer Lenalidomid-Vorbehandlung betrug das

mediane PFS in der KdD-Gruppe 25,9 Monate im Vergleich zu 11,1 Monate in der Kd-Gruppe, bei Lenalidomid-refraktären Patienten waren es 28,1 Monate bei KdD und 11,1 Monate bei Kd. Die Raten an kompletten Remissionen im Gesamtkollektiv betragen 26,9% in der KdD-Gruppe bzw. 9,7% in der Kd-Gruppe. MRD-Negativität erreichten nach 12 Monaten 12,5% unter KdD, aber nur 1,3% unter Kd (p<0.0001). Bei KdD betrug die durchschnittliche Therapiedauer 70,1 Wochen vs. 40,3 Wochen bei Kd. Das mediane OS ist in beiden Gruppen noch nicht erreicht.

Die Inzidenz von Nebenwirkungen Grad ≥ 3 lag unter KdD bei 82,1% vs. 73,9% unter Kd. Die Häufigkeit einer Therapieunterbrechung war in beiden Gruppen ähnlich (22,4% vs. 24,8%). Insgesamt war das Risiko-Nutzen-Verhältnis bei KdD günstig. Zusammenfassend stützen die Daten den Einsatz von KdD bei Patienten mit einem r/r MM unabhängig davon, ob es sich um ein frühes oder spätes Rezidiv handelt, ob eine autologe Stammzelltransplantation vorausgegangen ist oder ob Patienten vor ihrem Rezidiv eine, zwei oder mehr Therapielinien erhalten hatten. ▼PS

Quelle: Dimopoulos A et al., Lancet 2020; 396: 186-97
ASH 2020 # 2325

DLBCL

Hochdosiertes Methotrexat verhindert nicht das ZNS-Rezidiv

Die hochdosierte intravenöse Gabe von Methotrexat bei Patienten mit einem DLBCL zur Verhinderung eines ZNS-Rezidivs wird in den entsprechenden Leitlinien empfohlen und ist weit verbreitet, obwohl dafür keine Evidenz aus randomisierten Studien vorliegt. Jetzt konnte in einer retrospektiven Studie gezeigt werden, dass an dieser Hypothese nichts dran ist. Deshalb sollten die bisherigen Empfehlungen korrigiert werden.

Retrospektiv ausgewertet wurden die Daten von 906 Hochrisiko-Patienten mit einem DLBCL, die eine hochdosierte R-CHOP-Therapie und anschliessend zur Konsolidierung eine autologe Stammzell-Transplantation erhalten hatten. Ein Drittel (n=115; 35,3%) hatte zusätzlich Methotrexat in hoher Dosierung bekommen (im Median 2 Dosen). Insgesamt entwickelten 6,1% einen ZNS-Relaps, wobei das Risiko mit dem CNS-IPI-Score zunahm. Das ZNS-Rezidiv entwickelte sich früh, im Durchschnitt nach 7,4 Monaten nach der Diagnosestellung. Die Prognose war bei den Patienten mit einem ZNS-Rezidiv mit einem OS von nur 7 Monaten sehr schlecht.

Was die Verhinderung eines ZNS-Relaps betrifft, so fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Methotrexat-Gruppe und der Gruppe ohne Methotrexat (11,2% vs. 12,2%; HR=0,92, p=0,82). Insgesamt hatten Patienten mit einer hochdosierten Immunchemotherapie oder einer konsolidierenden Stammzelltransplantation ein geringeres Risiko für einen ZNS-Relaps im Vergleich zu Patienten mit einer konventionellen R-CHOP-Therapie, aber der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Aber auch Patienten mit einer hochdosierten Immunchemotherapie profitierten nicht von einer zusätzlichen hochdosierten Methotrexat-Gabe. Die Rate an ZNS-Rezidiven, das PFS und das OS waren nicht unterschiedlich. ▼PS

Quelle: ASH 2020, Abstract #477

Chronic Graft-Vs-Host Disease (cGVHD)

Ruxolitinib ist wirksamer als der bisherige Standard

Die First-line-Standardtherapie bei cGVHD ist ein Steroid. Aber über 50% der betroffenen Patienten sind Steroid-refraktär oder Steroid-abhängig (SR/D). Deshalb besteht dringender Bedarf an Strategien für eine Second-line.

Eine neue vielversprechende Substanz ist der oral verfügbare JAK1/2-Inhibitor Ruxolitinib. Im Rahmen der randomisierten REACH3-Studie wurde bei 329 Patienten mit einer cGVHD, die Steroid-abhängig oder -refraktär waren, die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ruxolitinib im Vergleich mit der besten zur Verfügung stehenden Therapie (Steroide mit oder ohne Calcineurin-Inhibitor) (BAT) verglichen. Der primäre Endpunkt der Studie war die ORR an Tag 1 nach 7 Zyklen.

Unter RUX wurde bei 7% eine komplette und bei 43% eine partielle Remission erzielt. Die ORR betrug bei RUX 50%, bei BAT nur 26%. Auch die Symptomkontrolle war unter RUX effektiver. Die Gesamtrate an Nebenwirkungen war vergleichbar (RUX 98% vs. BAT 92, Grad ≥ 3 3,57% vs. 3,58%). ▼PS

Quelle: ASH 2020, Abstract #732

Mantelzell-Lymphom

BTK-Inhibitor LOXO-305 wirkt bei vorbehandelten Patienten

Im Rahmen der Phase-1/2-BRUIIN-Studie zeigte der hoch-selektive, nicht-kovalente Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor LOXO-305 eine hohe Response-Rate bei vorbehandelten Patienten mit einem Mantelzell-Lymphom.

Die Prognose von Patienten mit einem Mantelzell-Lymphom, die unter einem kovalenten BTK-Inhibitor ein Rezidiv bzw. eine Progression entwickeln, ist sehr schlecht. Bei LOXO-305 handelt es sich um einen hoch-selektiven und nicht-kovalenten BTK.

Im Rahmen der BRUIIN-Studie wurde LOXO-305 bei 323 intensiv vorbehandelten Patienten (61 mit einem Mantelzell-Lymphom, 26 mit einem Morbus Waldenström und 66 mit einem anderen Non-Hodgkin-Lymphom) untersucht. Die Substanz wurde alle 28 Tage verabreicht. Die Gesamtsprechrate war sehr unterschiedlich in Abhängigkeit von der Art

des Lymphoms. Beim Morbus Waldenström betrug sie 68%, beim Marginalzell-Lymphom aber nur 22%.

Die isolierte Auswertung von Patienten mit einem Mantelzell-Lymphom ergab eine ORR von 52%. 25% zeigten eine komplette Remission, 27% eine partielle und 17% eine Stabilisierung. Bei einem Follow-up von 6 Monaten zeigten 24 der 29 Patienten eine anhaltende Wirkung. Die Verträglichkeit war gut. 5 Patienten mussten die Therapie wegen Nebenwirkungen beenden. ▼PS

Quelle: ASH 2020, Abstract #117

INDIKATIONS-
ERWEITERUNG¹
VENCLYXTO[®]
für AML^{1, ‡}

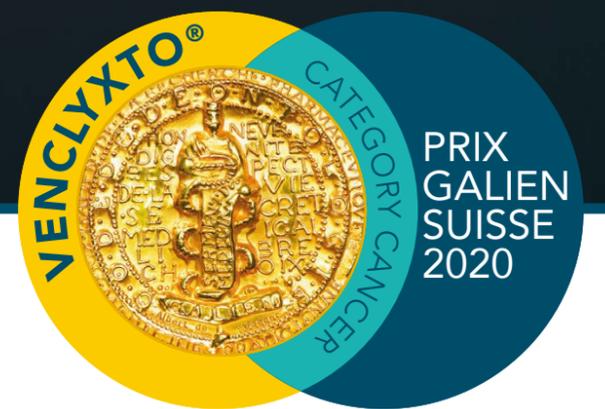
CLL 2. LINIE

VENCLYXTO[®]
+ RITUXIMAB¹



A CHANCE TO BREAK FREE

Die einzige chemotherapiefreie Kombinationstherapie mit
begrenzter Behandlungsdauer und überlegener Wirksamkeit^{0, 1-3}



VENCLYXTO[®] + Rituximab steht für eine
begrenzte Behandlungsdauer von 2 Jahren in R/R CLL¹⁻³

- Signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) gegenüber BR^{2,3}
- Tiefes Ansprechen (uMRD) assoziiert mit längerem PFS nach Therapiestop^{2,3}
- Chemotherapiefreies Verträglichkeitsprofil^{2,3}

 **VENCLYXTO[®]**
venetoclax tablets

VENCLYXTO[®] – Der einzige zugelassene BCL-2-Inhibitor für die Behandlung von R/R CLL* und AML¹**

⁰ gegenüber BR

* VENCLYXTO[®] wird in Kombination mit Rituximab angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben.

** 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).

[‡] Ausgenommen sind Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL)

AML: akute myeloische Leukämie; **BCL-2:** B-cell 2 lymphoma (B-Zellen 2 Lymphom); **BR:** Bendamustin + Rituximab; **CLL:** chronische lymphatische Leukämie; **PFS:** progression-free survival (progressionsfreies Überleben); **R/R CLL:** rezidierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie; **uMRD:** undetectable minimal residual disease (nicht detektierbare minimale Resterkrankung)

1. Fachinformation VENCLYXTO[®] (Venetoclax), www.swissmedicinfo.ch. **2.** Seymour JF et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(12):1107-1120. **3.** Kater AP et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. J Clin Oncol 2018;37:1-9.

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, 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 (V5).

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

abbvie

Eine neue vielversprechende Option

Ein bispezifischer T-Zell-Antikörper (BsMAb), auch als Hybrid-Antikörper bezeichnet, ist ein Immunkonjugat, das aus Bestandteilen von zwei unterschiedlichen monoklonalen Antikörpern aufgebaut ist. Mit anderen Worten, das Konstrukt ist in der Lage, an zwei Targets zu binden. Einer der beiden Antikörper bindet an die Oberfläche der T-Zelle, der andere an die Oberfläche der Tumorzelle. So wird eine direkte Verbindung zwischen T-Zelle und Tumorzelle hergestellt mit dem Ziel, die Tumorzelle zu zerstören. In der Entwicklung sind z.Zt. drei solche bispezifischen T-Zell-Antikörper nämlich Mosunetuzumab, Glofitamab und Cevostamab.

Beim diesjährigen ASH wurden eine Reihe neuer Daten aus Phase I/II-Studien zu dieser innovativen Immuntherapie („off the shelf“) bei Patienten mit einem r/r Lymphom (FL und DLCL), aggressiven NHL und r/r MM im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit vorgestellt. Bei den Lymphomen FL und DLCL erreichten unter Mosunetuzumab 51,6% (n=32/62) der Patienten eine komplette Remission. Ähnliche Ergebnisse wurden mit Glofitamab erreicht. Beim aggressiven NHL betrug die Rate an kompletten Remissionen 53,6%

(n=15/28). Die häufigste Nebenwirkung war CRS, wobei aber meist nur leichte Formen (Grad 1-2) beobachtet wurden. Diese Komplikation trat meist in den ersten Zyklen auf und war in der Regel reversibel.

Beim DLCL wurde Mosunetuzumab auch bereits als First line im Rahmen einer Phase I/II-Studie eingesetzt und zwar bei älteren Patienten, die nicht geeignet waren für eine komplette Dosis einer Immunchemotherapie. Bei solchen Patienten zeigte sich eine Rate an kompletten Remissionen von 45,5% (n=10/22). Wurde Mosunetuzumab zusammen mit einer Chemotherapie gegeben, so stieg die Rate an CR auf 79,4% (n=10/22).

Auch für Patienten mit einem intensiv vorbehandelten MM sind bispezifische T-Zell-Antikörper, genauer gesagt der bispezifische T-Zell-Antikörper Cevostamab, ein grosser Fortschritt. Die ORR betrug 53% (n=18/34). Die Therapie mit dieser Substanz war auch erfolgreich bei Hoch-Risikopatienten, die bereits schon fünf Therapielinien durchlaufen hatten. Bei 76% trat ein CRS auf, meist jedoch leichter Art (Grad 1-2: 74%), das gut beherrschbar war.

▼PS

Quelle: ASH 2020, Abstract #702, #403, #401, #1184, #292, #3213

r/r Multiples Myelom

Zusätzliche Gabe von Daratumumab verbessert das PFD

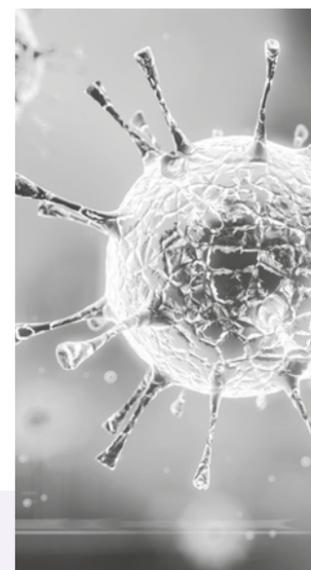
Im Rahmen der APOLLO-3-Studie konnte gezeigt werden, dass der monoklonale Anti-CD38-Antikörper Daratumumab (Darzalex®) s.c. zusätzlich gegeben zu Pomalidomid und Dexamethason bei Patienten mit einem rezidierten oder refraktären MM die Prognose verbessert.

Aufgenommen in diese Studie wurden 304 Patienten mit einem r/r MM. Sie erhielten randomisiert die Standardtherapie mit Pomalidomid plus Dexamethason (Pd) oder die Standardtherapie plus Daratumumab (DPd).

Mit DPd konnte das PFS um 37% reduziert werden im Vergleich zu Pd allein (HR 0,63; p=0,0018). Das mediane PFS lag unter DPd bei 12,4 Monaten gegenüber 6,9 Monaten im Pd-Arm. Auch die Ansprechraten waren bei DPd signifikant höher als bei Pd allein. Beim ORR betrug diese 69%, unter Pd 46%. Die Vergleichszahlen beim sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR) waren 51% vs. 20%. Die Raten an vollständigen Remissionen war mehr als sechs Mal so hoch (25% vs. 4%). Die Rate der injektionsbedingten Reaktionen lag bei DPd bei 5% und 2% erlitten örtliche Reaktionen an der Einstichstelle. Die Rate an Abbrüchen wegen unerwünschter Reaktionen betrug bei DPd 2% und bei Pd 3%. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Pneumonie (13% vs. 7%) und Infektionen der unteren Atemwege (11% vs. 9%).

Quelle: ASH 2020, Abstract #412

▼PS



Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Neues aus der Erst- und Folgelinientherapie

Bei Patienten mit uMRD nach Erstlinientherapie mit Ibrutinib+Venetoclax führte eine Weiterbehandlung mit Ibrutinib zu keinem DFS-Vorteil (1). Patienten mit MRD hingegen profitierten von weiteren Zyklen der Kombinationstherapie (1, 2). Bei R/R CLL bestätigte sich der PFS- und OS-Benefit von VenR, wobei der frühe Einsatz dieser Kombination das Ansprechen auf Ven oder BTKi in Folgelinien nicht beeinträchtigte (3, 4).

Benefit von Ibrutinib-Venetoclax-Kombination in der ersten Linie

Die Phase-II-Studie CAPTIVATE untersuchte die Wirksamkeit der Kombination von Ibrutinib und Venetoclax in der ersten Linie mit Fokus auf einer MRD-geleiteten Behandlungswahl. Patienten mit uMRD nach drei Zyklen Ibrutinib, gefolgt von zwölf Zyklen Ibrutinib + Venetoclax, wurden doppelblind auf eine Weiterbehandlung mit Ibrutinib oder Placebo randomisiert. Die anderen Patienten erhielten unverblindet Ibrutinib oder Ibrutinib + Venetoclax. Bei den Patienten mit uMRD wurde kein Unterschied in der 1-Jahres-Rate für das krankheitsfreie Überleben (DFS) zwischen Ibrutinib und Placebo festgestellt (100% versus 95,3% P=0,1475). Bei Patienten mit MRD verbesserten sich die uMRD-Raten im Studienverlauf von 48% auf 57% im peripheren Blut und von 32% auf 54% im Knochenmark unter Ibrutinib + Venetoclax (1).

Dass Ibrutinib + Venetoclax eine wirksame Erstlinienbehandlung darstellt, zeigt auch eine weitere Phase-II-Studie mit CLL-Patienten, die entweder ein Hochrisikomerkmal aufwiesen oder ≥65 Jahre alt waren. Im präsentierten Update erreichte die Hälfte der Patienten, die nach zwölf Zyklen der Kombinationsbehandlung noch MRD-positiv im Knochenmark waren, nach 24 Zyklen einen uMRD-Status (2).

R/R CLL: 5-Jahres-Daten der MURANO-Studie

Gemäss der Fünf-Jahres-Analyse der Phase-III-Studie MURANO, welche die Wirksamkeit von Venetoclax + Rituximab (VenR) bei Patienten mit R/R CLL untersucht, zeigt VenR auch nach fünf Jahren eine anhaltende Verlängerung des PFS und OS. So war bei den Patienten, die sechs Monate VenR gefolgt von 18 Monaten Ven-Monotherapie erhielten, das Risiko für eine Progression um 81% verringert (HR: 0,19; 95% CI: 0,15-0,26; P<0,0001) und das mediane PFS 36,6 Monate länger als bei Patienten nach sechsmonatiger Bendamustin-Rituximab-Therapie (BR) (53,6 versus 17,0 Monate). Die geschätzte Fünf-Jahres-OS-Rate lag bei 82,1% (95%

CI: 76,4-87,8) unter VenR und bei 62,2% (95% CI: 54,8-69,6) unter BR. Dabei wurde ein verbessertes OS-Outcome bei Patienten beobachtet, die nach VenR progressionsfrei mit uMRD waren. So lag das geschätzte Drei-Jahres-Überleben nach Behandlungsende bei diesen Patienten bei 95,3% (95% CI: 90,0-100,0), während es für Personen mit MRD lediglich bei 85,0% (95% CI: 72,8-97,2) lag. Von den Patienten mit uMRD waren 38,6% (32/83) zum Zeitpunkt der Fünf-Jahres-Analyse noch progressionsfrei. Die mediane Zeit bis zu einer MRD-Konversion betrug 19,4 Monate (95% CI: 8,7-28,3) (3).

Zudem wurde das Ansprechen auf eine wiederholte Ven-Behandlung und andere zielgerichtete Ansätze bei jenen MURANO-Teilnehmern untersucht, welche erneut ein Rezidiv erlitten. Die beste Gesamtansprechrate (BOR) betrug bei den Patienten, die nach VenR in der dritten Linie eine zielgerichtete Therapie erhielten, 79,4% (27/34). Die Patienten mit einem BTKi erreichten eine BOR von 100% (14/14), die Patienten mit einer erneuten Ven-basierten Therapie von 72,2% (13/18). Gemäss diesen Daten hat der Einsatz von VenR in frühen Therapielinien keinen nachteiligen Einfluss auf den Erfolg von zielgerichteten Folgetherapien (4).

▼red.

Literatur:

1. Wierda, W.G., et al., Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven) for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): 1-Year Disease-Free Survival (DFS) Results From the MRD Cohort of the Phase 2 CAPTIVATE Study 62nd ASH Annual Meeting and Exposition. Abstract 123, 2020.
2. Jain, N., et al., Combined Ibrutinib and Venetoclax for First-Line Treatment for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): Focus on MRD Results 62nd ASH Annual Meeting and Exposition. Abstract 3138, 2020.
3. Kater, A.P., et al., Five-year Analysis of MURANO Study Demonstrates Enduring Undetectable Minimal Residual Disease in a Subset of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Patients Following Fixed-Duration Venetoclax-Rituximab Therapy. 62nd ASH Annual Meeting and Exposition. Abstract 125, 2020.
4. Harrup, R.A., et al., Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven) for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): 1-Year Disease-Free Survival (DFS) Results From the MRD Cohort of the Phase 2 CAPTIVATE Study 62nd ASH Annual Meeting and Exposition. Abstract 3139, 2020.

Multiples Myelom

Erste Daten für die CAR-T-Zelltherapie

Im Rahmen der CARTITUDE-1-Studie wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Ciltacaptabene autoleucl (cilta-cell) bei intensiv vorbehandelten Patienten mit einem Multiplen Lymphom (MM) untersucht.

Ausgewertet wurden die Daten von 97 Patienten mit einem intensiv vorbehandelten MM. Sie hatten 3 oder mehr Vortherapien erhalten oder waren doppelt-resistent gegenüber einem Immunmodulator und einem Proteasom-Inhibitor. Sie erhielten einmal die CAR-T-Zellen und zusätzlich über drei Tage eine Lymphodepletion mit Cyclophosphamid und Fludarabin. 97% der Patienten zeigten ein Ansprechen, davon 67% eine komplette Remission, 26% eine sehr gute partielle und 4% eine partielle Remission. Beim Cutoff im September 2020 lag die Ansprechquote noch bei 72%. 93% der 57 Patienten, bei denen eine MRD-Negativität

nachgewiesen werden konnte, waren weiterhin MRD-negativ. Bei einem medianen Follow-up von 12,4 Monaten lag die PFS-Rate nach einem Jahr bei 77%. 85% der Patienten mit einer kompletten Remission waren auch nach einem Jahr in der kompletten Remission, bei einer sehr guten partiellen Remission waren es noch 68%.

Was die Nebenwirkungen betrifft, so entwickelten 96% eine Neutropenie, 81% eine Anämie und 79% eine Thrombozytopenie ohne Komplikationen. Bei 95% trat ein CRS auf, 14 Patienten verstarben, davon aber nur 6 Patienten an Therapie-assoziierten Nebenwirkungen. **PS**

Quelle: ASH 2020, Abstract #177

POWER UP YOUR AML TREATMENT¹MYLOTARG[®] bietet:¹

- Eine signifikante Verlängerung des EFS um 7,8 Monate^{2*}
- Eine mehr als verdoppelte RFS-Rate^{2†}

*In der Kombination MYLOTARG[®] mit DNR und AraC verglichen mit DNR und AraC alleine (median 17.3 Monate vs. 9.5 Monate [HR 0,56; P = 0,0002], investigator assessed).²

†In der Kombination MYLOTARG[®] mit DNR und AraC verglichen mit DNR und AraC alleine (median 28.0 Monate vs. 11.4 Monate [HR 0,53; P = 0,0006]).²

AML = Akute myeloische Leukämie, **AraC** = Cytarabin, **DNR** = Daunorubicin, **EFS** = Ereignisfreies Überleben (Ereignisse: Induktionsversagen, Rezidiv oder Tod), **RFS** = Rezidivfreies Überleben

1. Aktuelle Fachinformation MYLOTARG[®] unter www.swissmedinfo.ch, Originaltext Indikation: MYLOTARG[®] wird angewendet für die Kombinations-therapie mit Daunorubicin und Cytarabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie, ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie. 2. Lambert J et al. Gemtuzumab ozogamicin for de novo acute myeloid leukemia: final efficacy and safety updates from the open-label, phase III ALFA-0701 trial. *Haematologica*. 2019;104(1):113-119

MYLOTARG[®] (Gemtuzumabum Ozogamicinum). **Indikationen:** In Kombination mit Daunorubicin (DNR) und Cytarabin (AraC) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht vorbehandelter, neu diagnostizierter CD33-positiver akuter myeloischer Leukämie (AML), ausgenommen akuter Promyelozytenleukämie (APL). **Dosierung:** Prämedikationsempfehlungen beachten. 1. Induktionszyklus: 3 mg/m²/Dosis (bis max. 5 mg) an Tag 1, 4, und 7 über 2 h, Kombination mit DNR und AraC. (Dosierungsschemata beachten). Konsolidierung: Patienten mit kompletter Remission: bis zu 2 Konsolidierungszyklen empfohlen. MYLOTARG[®] 3 mg/m²/Dosis (bis max. 5 mg), über 2 h am Tag 1 jedes Zyklus, in Kombination mit DNR und AraC (Dosierungsschemata beachten). Dosisanpassung abhängig von individueller Sicherheit und Verträglichkeit. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Gemtuzumab Ozogamicin oder Hilfsstoffen. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Lebertoxizität, einschliesslich VOD/SOS, Infusionsbedingte Reaktionen (einschliesslich Anaphylaxie), Myelosuppression, Tumorlyse-Syndrom, AML mit Hochrisiko-Zytogenetik, Verhütung. **Interaktionen:** geringes Potenzial für Induktion von CYP1A2, CYP2B6 und CYP3A4; geringes Potenzial für Hemmung von UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B7, BCRP, BSEP, MRP 2, MATE1, MATE2K, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 und OATP1B3. **Unerwünschte Wirkungen:** Infektion; Hämoglobin, Thrombozyten, Weisse Blutzellen, Lymphozyten (absolut) und Neutrophile erniedrigt; Prothrombinzeit und aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert; Hyperglykämie; Hyperurikämie; Blutung; Veno-okklusive Lebererkrankung; Transaminasen, Alkalische Phosphatase und Gamma-Glutamyltransferase erhöht; und Bilirubin und Laktatdehydrogenase im Blut erhöht; Febrile Neutropenie, Thrombozytopenie, Neutropenie; Anämie, Leukopenie, Panzytopenie, Lymphopenie, Infusionsbedingte Reaktion, Hyperglykämie, Appetitverlust; Tumorlyse-Syndrom; Kopfschmerzen; Hypotonie; Hypertonie; Dyspnoe; Erbrechen; Diarrhö; Bauchschmerzen; Übelkeit; Stomatitis; Obstipation; Aszites; Dyspepsie; Ösophagitis; Hepatomegalie; Ikterus; Leberfunktion abnormal; Ausschlag; Erythem; Pruritus; Pyrexie; Ödem; Fatigue; Schüttelfrost; Multiorganversagen; u.a. **Packung:** 5 mg; 1 Durchstechflasche. Verkaufskategorie A. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. (V004)

PP-MYL-CHE-0003 Dec 2019

Indolente Non-Hodgkin-Lymphome

Axicaptagene Ciloleucl zeigt gute Wirksamkeit

Nach dem DLBCL und dem MM scheint die CAR-T-Zelltherapie auch bei fortgeschrittenen indolenten Lymphomen (iNHL) wie dem folliculären Lymphom (FL) und dem Marginalzelllymphom (MZL) eine neue vielversprechende Therapieoption zu sein. Dafür sprechen die Ergebnisse der ZUMA-5-Studie mit Axicaptagene Ciloleucl (axi cel).

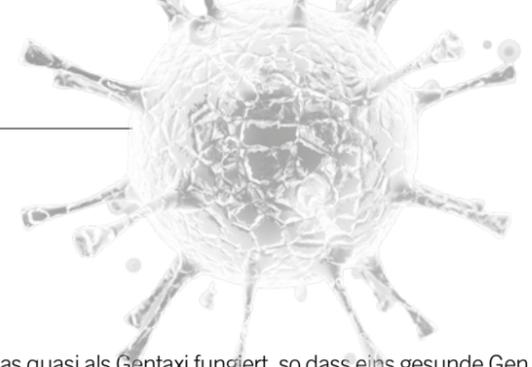
Axi cel ist eine autologe anti-CD 19 chimerische Antigen Rezeptor (CAR) –T-Zelltherapie. Bei Patienten mit einem refraktären oder rezidierten DLBCL konnte dieses Präparat seine gute Wirksamkeit und Sicherheit unter Beweis stellen. Jetzt wurde diese Therapie im Rahmen einer Phase-2-Studie (ZUMA-5-Studie) erstmals bei Patienten mit einem refraktären bzw. rezidierten iNHL wie FL und MZL untersucht. Alle diese Patienten hatten vorher mindestens zwei systemische Therapien erhalten. Eingeschlossen wurden 146 Patienten mit einem r/r iNHL (124 mit FL und 22 mit MZL). Das mediane Follow-up betrug 17,5 Monate.

Die ORR betrug 92%, wobei 76% eine komplette Remission aufwiesen. Beim FL lagen die ORR bei 94% und die Rate an kompletten Remissionen bei 80%. Beim MZL konnte eine ORR von 85% bei einer Rate an kompletten Remissionen von 60% dokumentiert werden. Diese überzeugende Wirksamkeit fand sich in allen Subgruppen und war unabhängig vom Risikoprofil. Beim letzten Cutoff zeigten noch 62% aller Patienten eine Response. Die medianen Werte für DOR, PFS und OS sind noch nicht erreicht. Die geschätzten Werte nach 12 Monaten sind 72% für DOR, 74% für PFS und 93% für OS.

Unerwünschte Nebenwirkungen Grad ≥ 3 wurden bei 86% der Patienten beobachtet (85% beim FL und 95% beim MZL). Ein CRS Grad ≥ 3 trat bei 7% auf (6% beim FL und 9% beim MZL). Die Rate an Neuropathien lag bei 19% im Gesamtkollektiv (15% beim FL und 41% beim MZL).

PS

Quelle: ASH 2020, Abstract #623



Thalassämie

Erste Erfolge mit der Gentherapie

Die Beta-Thalassämie ist eine Erberkrankung, die durch eine Mutation des HbB-Gens verursacht wird. BCL11A ist der zentrale Transkriptionsfaktor, der normalerweise die Produktion von fetalem Hb in den roten Blutzellen inhibiert. Dies führt dann zur Bildung des adulten Hb. Bei der Thalassämie ist das BCL11A-Gen defekt mit der Folge, dass zu wenig adultes Hb gebildet wird. Eine Anhebung des fetalen Hb durch eine Aktivierung bzw. Ersatz von BCL11A ist deshalb ein wirksames Therapiekonzept.

Die Erkrankung ist charakterisiert durch eine verminderte Hämoglobin-Synthese mit konsekutiver Anämie, so dass bei schweren Formen lebenslang regelmäßige Bluttransfusionen erforderlich sind. Eine gefürchtete Komplikation solcher Bluttransfusionen ist die Eisenüberladung, die wiederum zu tödlichen Komplikationen führen kann. Eine potentielle Alternative ist die Gentherapie, d.h. der Ersatz des defekten Gens durch ein gesundes. Dazu muss mittels eines

Vektors nämlich eines Virus, das quasi als Gentaxi fungiert, so dass ein gesunde Gen in die erythropoetischen Stammzellen des Knochenmarks gebracht werden. CRISPR/Cas9 CTX001 ist ein solches gentherapeutisches Verfahren, wobei ein gesundes Gen mittels autologer hämatopoetischer Stammzellen bzw. Progenitorzellen in den Patienten eingeschleust wird mit dem Ziel, die BCL11A-Bildung zu erhöhen. CTX001 wird im Rahmen zweier Studien (CLIMB-111 bei Thalassämie-Patienten) und CLIMB-121 bei Patienten mit Sichelzellanämie) geprüft. Bei den ersten 7 Patienten in CLIMB-111 konnte mit der Gentherapie eine Transfusionsfreiheit erreicht werden bei einem Follow-up zwischen 3 bis 6 Monaten. Auch die Ergebnisse der CLIMB-121 bei den ersten 3 Patienten mit einer Sichelzellanämie sind vielversprechend. Es traten nach CTX001 keine vasookklusiven Ereignisse mehr auf und der Hb-Wert normalisierte sich.

PS

Quelle: ASH 2020, Abstract LBA-4

Myeloproliferative Neoplasmen

Treibermutationen erfolgen schon sehr früh

Wiederholte Mutationen in Tumor-assoziierten Genen sind die Ursache für die Manifestation von myeloproliferativen Neoplasmen. Über den Zeitpunkt der Mutationen und die Dynamik der klonalen Expansion ist bisher wenig bekannt. Die entscheidende Mutation ist JAK2V617F allein oder in Kombination mit der Mutation von DNMT3A oder TET2.

Eine neue genanalytische Studie ergab, dass die Treibermutation schon sehr früh in der Kindheit, ja sogar schon in utero erfolgt und zu einer lebenslangen klonalen Evolution führt. Daraus ergeben sich neue Strategien für die Therapie; denn der frühe Nachweis von mutiertem JAK2 zusammen mit einer Bestimmung der klonalen Expansionsrate eröffnet die Möglichkeit für eine frühzeitige Therapie, um das thrombotische Risiko zu minimieren und die Expansion des mutierten Klons zielgerichtet zu stoppen.

PS

Quelle: ASH 2020, LBA-1

BOSULIF®
in der
1. Linie

B

WHEN EFFICACY COUNTS AND TOLERABILITY MATTERS

FÜR PATIENTEN MIT NEU DIAGNOSTIZIERTER CP PH+ CML¹ BIETET BOSULIF®:



Schnelles und tiefes molekulares Ansprechen²



Sicherheitsprofil mit geringer Auswirkung auf die kardiovaskuläre und pulmonale Gesundheit^{2,3,4}



Einfach – 1 × tägliche Einnahme mit Mahlzeit¹

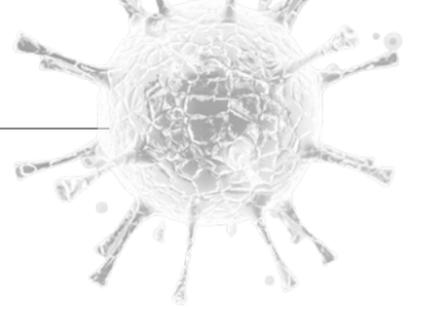
CML, Chronische myeloische Leukämie; CP, Chronische Phase; Ph+, Philadelphia-Chromosom positiv.

1. Fachinformation BOSULIF® unter www.swissmedicinof.ch **2.** Cortes JE, et al., Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J. Clin. Oncol.* 2018; 36(3):231-237. **3.** Cortes JE, et al. Long-term evaluation of cardiac and vascular toxicity in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias treated with bosutinib. *Am. J. Hematol.* 2016; 91(6):606-616. **4.** Medeiros BC, et al., Cardiovascular, pulmonary, and metabolic toxicities complicating tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: Strategies for monitoring, detecting, and managing. *Blood Rev.* 2018; 32(4) 289-299.

Bosulif® (Bosutinib). **Indikationen:** Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML in der chronischen Phase. Behandlung von erwachsenen Patienten mit Ph+ CML in der chronischen und akzelerierten Phase sowie in der Blastenkrise, nach Vorbehandlung mit einem oder mehreren TKI und wenn eine Behandlung mit anderen TKI nicht in Frage kommt. **Dosierung:** Neu diagnostizierter Ph+ CML in der chronischen Phase: 400 mg einmal täglich. Ph+ CML in der chronischen oder akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber vorhergehenden Therapien: 500 mg einmal täglich. Dosisanpassungen für spezielle Patientengruppen und gemäss individuellem Ansprechen/Verträglichkeit. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **Vorsichtsmassnahmen:** Transaminasenerhöhung, Diarrhö/Erbrechen, Myelosuppression, kardiovaskuläre Probleme, Flüssigkeitsretention, Nierenfunktionsstörungen, Hepatitis B Reaktivierung. **Interaktionen:** CYP3A-Inhibitoren, CYP3A-Induktoren, Protonenpumpenhemmer, Substrate von P-gp, BCRP, OCT1, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2. **Schwangerschaft und Stillzeit:** Bosulif ist nicht zur Anwendung in der Schwangerschaft empfohlen. Stillen wird nicht empfohlen. Kann möglicherweise die Fertilität beeinträchtigen. **Unerwünschte Wirkungen:** Atemwegsinfektionen, Nasopharyngitis, Influenza, Pneumonie, Bronchitis, Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie, Leukopenie, Verminderter Appetit, Hypophosphatämie, Dehydratation, Hyperkalämie, Kopfschmerzen, Schwindel, Geschmacksstörungen, Tinnitus, Perikarderguss, verlängerte QT-Zeit im Elektrokardiogramm, Hypertonie, Dyspnoe, Pleuraerguss, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Gastritis, gastrointestinale Blutung, Pankreatitis akut, ALT erhöht, AST erhöht, Lipase erhöht, Amylase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, GGT erhöht, Leberfunktion anomal, Hepatotoxizität, Schädigung der Leber, Ausschlag, Juckreiz, Akne, Urtikaria, Arthralgie, Rückenschmerzen, Myalgie, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht, erhöhtes Serum-Kreatinin, akute Nierenschädigung, Nierenversagen, Niereninsuffizienz, Müdigkeit, Fieber, Ödeme, Asthenie, Brustschmerzen, Schmerzen, u.a. **Packungen:** Filmtabletten 100 mg, 400 mg und 500 mg: 28 (Blister). Verkaufskategorie A. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedicinof.ch. (V019)

Pfizer Oncology

Bosulif®
bosutinib tablets



Asciminib bei CML

STAMP-Inhibitor ist ein vielversprechender neuer Therapieansatz

Asciminib ist der erste Vertreter einer ganz neuen Substanzklasse, nämlich der STAMP (Specifically Targeting the ABL Myristoyl Pocket) - Inhibitoren, dessen Wirkmechanismen sich von den etablierten TKIs wesentlich unterscheidet. Letztere binden an die ATP-Domäne des BCR-ABL1 Onkoproteins. Bei Bositinib handelt es sich um einen ATP-kompetitiven TKI, der in prospektiven Studien bei Patienten mit einer neu diagnostizierten CML oder bereits mindestens zwei TKIs erhalten hatten, seine klinische Wirksamkeit unter Beweis stellen konnte.

Im Rahmen der ASCSEMBL-Studie wurden diese beiden Substanzen miteinander verglichen und zwar bei 233 Patienten in einer stabilen Phase der CML, die mit ≥ 2 TKIs vorbehandelt waren. Dabei erwies sich der STAMP-Inhibitor dem TKI signifikant überlegen und zwar in allen Subgruppen. Die mit Asciminib behandelten Patienten erreichten nach 24 Wochen eine tiefere Remission (MMR-Rate unter Asciminib 25,5% vs. 13,2% unter Bositinib). Die Zeit bis zum Erreichen der MMR betrug unter Asciminib 12,7 Wochen, unter Bositinib 14,3 Wochen. MR4 und MR4,5 erreichten mit Asciminib 10,8% bzw. 8,9%, mit Bositinib nur 5,3% bzw. 1,3%. Bei der CCyR-Rate waren es 40,8% vs. 24,2%. Grad ≥ 3 Nebenwirkungen traten unter Asciminib bei 50,6%, unter Bositinib bei 60,5% der Patienten auf. Thrombozytopenien und Neutropenien waren bei Asciminib, Diarrhoen und Leberwerterhöhungen bei Bositinib häufiger.

Quelle: ASH 2020, Abstract LBA-4

PS

COVID-19-Infektion

Auslöser einer thrombotischen Mikroangiopathie

Eine Infektion mit COVID-19 führt neben einer Pneumonie auch zu einer generalisierten Endothelitis, wobei eine starke Aktivierung des Komplementsystems eine zentrale Rolle spielt. Folge ist eine thrombotische Mikroangiopathie, die das Multiorganversagen erklärt.

Das atypische hämolytisch-urämische Syndrom (aHUS), auch thrombotische Mikroangiopathie genannt, ist eine seltene Erkrankung, die häufig nicht erkannt wird. Ursache ist eine genetisch determinierte übermäßige und unkontrollierte Aktivität des Komplementsystems, die bei entsprechender genetischer Disposition durch unterschiedliche Trigger wie Infekte, Impfungen und Schwangerschaft induziert werden kann. Durch diese überschießende Aktivität des Komplementsystems kommt es zu einer endothelialen Dysfunktion mit nachfolgender Thrombusbildung und Hämolyse. Dies wiederum führt zu Durchblutungsstörungen, wobei alle lebenswichtigen Organe insbesondere die Niere, das Herz, die Lunge und das ZNS betroffen sein können. Die häufigsten Symptome sind Hämolyse mit Anämie, Thrombozytopenie und Nierenversagen. Viele Betroffene benötigen eine Dialyse oder sogar eine Nierentransplantation. Neue Studienergebnisse zeigen, dass auch eine COVID-19-Infektion zu einer exzessiven Aktivierung des Komplementsystems führen kann und somit eine thrombotische Mikroangiopathie auslösen kann. Bei 60 Patienten, davon 20 mit einem sehr schweren Verlauf und 11 Patienten mit einem tödlichen Verlauf, wurden zahlreiche genetische und serologische Parameter des Komplementsystems (C3, CD46, DGKE und CFH) analysiert, um zuverlässige Prädiktoren für einen kritischen Erkrankungsverlauf identifizieren zu können. So fand sich beispielswei-

se bei kritisch Kranken überdurchschnittlich häufig ein pathogenes ADAMTS13. Ziel dieser Forschungsaktivitäten ist es, diejenigen COVID-19-Patienten früh und zuverlässig erkennen zu können, die von einer Komplement-Inhibition mittels monoklonaler Antikörper profitieren. Ziel der Therapie bei der thrombotischen Mikroangiopathie ist es, das Komplementsystem wieder zurück ins Gleichgewicht zu bringen. Bisher stand für die Therapie neben der Plasmapherese der monoklonale Antikörper Eculizumab zur Verfügung, der an die Komplementkomponente C5 bindet. Dadurch wird deren Spaltung verhindert und somit die Hämolyse reduziert. Nachteil dieses Antikörpers ist die relativ kurze Halbwertszeit, so dass die Substanz alle zwei Wochen intravenös appliziert werden muss.

Mit Ravulicumab (Ultomiris®) steht jetzt eine Weiterentwicklung von Eculizumab zur Verfügung. Im Vergleich zu Eculizumab führt die Modifikation des Antikörpers zu einer viermal so langen mittleren Eliminationshalbwertszeit und somit zu einer Reduktion der Verabreichungshäufigkeit auf alle acht Wochen. In der aHUS-311-Studie konnte mit Ravulicumab bei 53,6% der Patienten eine komplette Remission erreicht werden. In 83,9% der Fälle zeigte sich Normalisierung der Thrombozyten.

Quelle: ASH 2020, Abstract #311

PS

CAR-T-Zelltherapie

CD58: Ein wichtiger prädiktiver Biomarker für das Ansprechen auf die Immuntherapie

Die gegen CD19 gerichtete CAR-T-Zelltherapie hat die Behandlung des r/r DLBCL in revolutionärer Weise verbessert. Mit dieser innovativen Strategie wird bei 40-50% der Patienten eine anhaltende komplette Remission erreicht. Doch warum kommt es zu einem Therapieversagen? Eine mögliche Erklärung ist die Tatsache, dass die Lymphomzellen im Laufe der Zeit weniger CD19 exprimieren. Aber auch Mutationen von CD58, die zu einer Abnahme der Expression von CD58 führen, dürften eine wichtige Rolle spielen. Als ein Ligand für CD2 auf den T-Zellen bewirkt CD58 eine Kostimulation der

T-Zellen. Eine Abnahme bzw. eine Mutation von CD58 hat zur Folge, dass das DLBCL gegenüber der Immuntherapie resistent wird. Der CD58-Status ist also ein wichtiger prädiktiver Biomarker für eine anhaltende Wirkung der CAR-T-Zellen beim DLBCL. Solche CD58-Mutationen gibt es bei vielen Malignomen, insbesondere beim MM und Kolonkarzinom. Diese Daten sprechen dafür, bei allen Patienten, die eine CAR-T-Zelltherapie erhalten, den CD58-Status zu bestimmen, und evtl. eine CAR-T-Zelltherapie gegen ein anderes Target einzusetzen.

Quelle: ASH 2020, Abstract #703

PS



I M P R E S S U M

VERLAG

Aerzteverlag **medinfo** AG
Seestr. 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

BERICHTERSTATTUNG

Dr. med. Peter Stiefelhagen (PS)
Eleonore E. Droux (ED)

CHEFREDAKTION-VERLAG

Thomas Becker

CHEFREDAKTOR info@onkologie

Prof. Dr. med. Thomas Cerny

GRAFIK & GESTALTUNG

Anny Bardill

COPYRIGHT

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

GERICHTSSTAND & ERFÜLLUNGORT

Zürich

DRUCK:

Werner Druck & Medien AG
Kanonengasse 32 • 4001 Basel

ISSN: 1664-8390

Beilage zu «info@onkologie»

JETZT NEU:



► Laden Sie sich die neue medinfo-App herunter!



www.medinfo-verlag.ch