4.–8.6.2021

ASCO 2021

CHICAGO IN THE MOUNTAINS

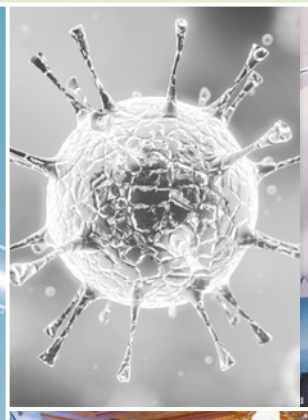
10.6.–12.6.2021

9.–17.6.2021

EHA 2021

VIRTUAL

Kongressausgabe der **info@onkologie**



BEST OF ASCO 2021

Das zweite virtuelle ASCO Annual Meeting hat an den Börsen weniger Staub aufgewirbelt als auch schon und die überraschenden alltagstauglichen «Breaking News» waren sehr überblickbar. Besonders positiv herausgestochen ist sicherlich der Bereich der urologischen Onkologie, insbesondere für Prostata- und Nierenzellkarzinome.

Dagegen eher blass waren die Neuigkeiten in der gastrointestinalen Onkologie. Beim Mamma- und Lungenkarzinom waren in spezifischen Teilbereichen positive Resultate durchaus vorhanden, wie auch bei vielen weiteren Entitäten.

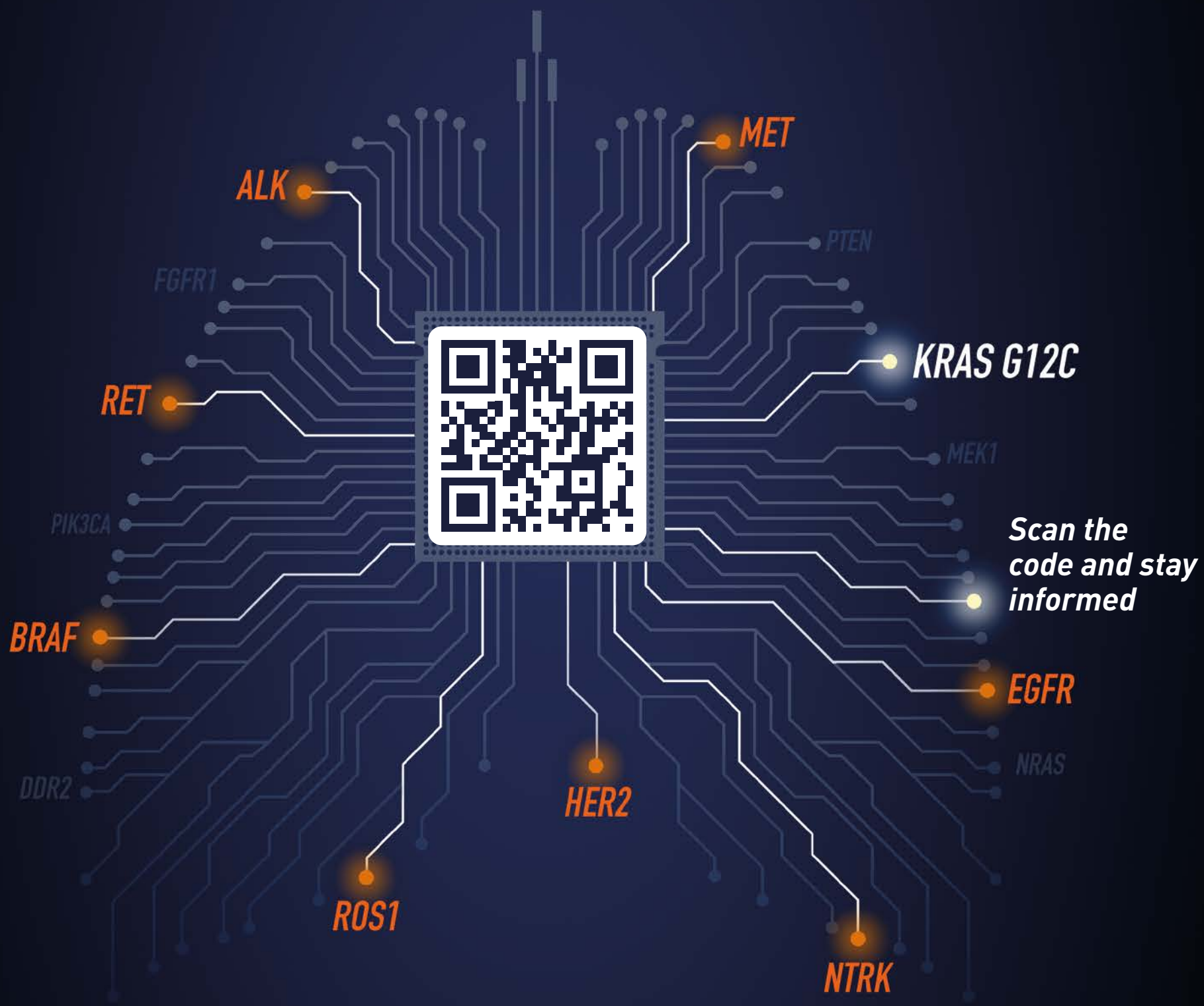
Das heisst auch, dass an den vielen Fronten wie gehabt in kleineren Schritten gearbeitet wird, neue Targets und Substanzen erprobt, bewährte Therapien optimiert, prädiktive und prognostische Faktoren sowie «companion diagnostics» getestet werden. Da und dort wird über erwartete Langzeit-Daten berichtet und natürlich sind auch erste COVID-19-bezogene Daten bei Krebspatienten bereits greifbar. Nicht überraschend, aber bedrückend sind die vielen Berichte über schlechtere Behandlungsergebnisse bei sozial deprivierten Patientinnen und Patienten – nicht nur, aber vor allem auch wegen massiv zu hohen Kosten sowie fehlender Informationen und fehlender sozialer Unterstützung.

Für unsere LeserInnen mag die Liste der Late Breaking Abstracts (LBA) und die Best-of-Wahl der Kolleginnen und Kollegen von der Veranstaltung der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) «Chicago in the Mountains» ein hilfreiches Instrument sein, um sich schnell einen ersten Überblick zu verschaffen. Diese Nachbearbeitung und Einordnung der wichtigsten Präsentationen des ASCO war wiederum ausgezeichnet gemacht und allen Beteiligten gehört ein grosses Kompliment ausgesprochen. Die Diskussion der GU-Session, z.B. mit Zuschaltung von **Tom Powles** direkt aus London, war herausragend.

Hier also die LBAs der Plenary Session des ASCO 2021 und die Hitliste des Teams «Chicago in the Mountains», wobei die LBAs auch Teil davon sind.

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

13% of patients with NSCLC have a *KRAS* G12C mutation[1]



KRAS, Kirsten rat sarcoma; NSCLC, non-small cell lung cancer. 1. Scheffler M, et al.; K-ras Mutation Subtypes in NSCLC and Associated Co-occuring Mutations in Other Oncogenic Pathways; J Thorac Oncol.; 2019;14:606–16.

© 2021 Amgen Switzerland AG. All rights reserved. CH-NPS-0721-00006

AMGEN®

Foto: Copyright SAKK

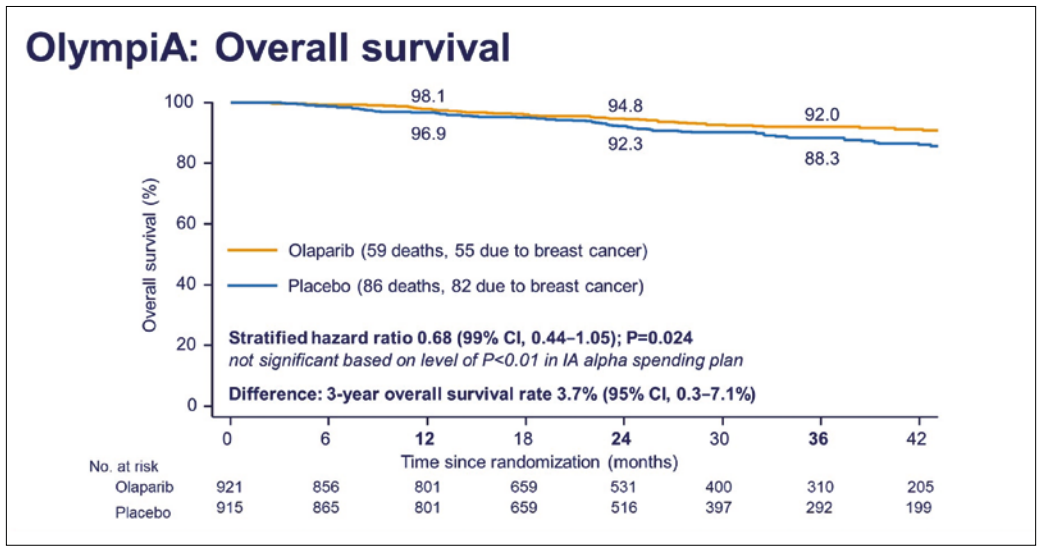
Foto: Copyright SAKK

Adjuvanter früher Einsatz von Olaparib bei Patientinnen mit Her2-negativem Brustkrebs mit BRCA-1- oder -2-Mutation.

Die grosse internationale Phase-III-Studie OlympiA ist die erste Studie, die den Einsatz eines PARP-Inhibitors als adjuvante Therapie nach Abschluss einer multimodalen Erstlinien-Standardtherapie untersucht. Es wurden 1836 Patientinnen mit einer BRCA-1- oder BRCA-2-Keimbahnmutation und Brustkrebs mit hohem Risiko und HER2-Negativität eingeschlossen, ebenso wie Patientinnen mit tripel-negativem oder Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom mit einer BRCA-1/2-Keimbahnmutation. Alle Patientinnen hatten zu gleichen Teilen verteilt entweder eine adjuvante oder neoadjuvante Chemotherapie erhalten und waren operiert und gegebenenfalls bestrahlt worden. 1:1 randomisiert erhielten die Patientinnen entweder ein Jahr lang Olaparib (300 mg zweimal täglich) oder Placebo. Der primäre Endpunkt der Studie war das invasive krankheitsfreie Überleben (iDFS), d.h. Überleben ohne invasives Rezidiv, ohne Metastasen und ohne neue sekundäre Malignome. Sekundäre Endpunkte waren das Überleben ohne Fernmetastasen oder neue Malignome (dDFS). Die geplante Interimsanalyse fand nach einer medianen Beobachtungszeit von 2,5 Jahren statt. Unerwünschte Nebenwirkungen (NW) Grad >3 waren im Verum-Arm am häufigsten Anämien (8,7%), Neutropenien (4,8%), Leukopenien (3,0%), Fatigue (1,8%) und Lymphopenien (1,2%) und entsprachen damit dem erwarteten Toxizitätsprofil ohne neue Sicherheitssignale. Der primäre Endpunkt der Studie wurde bereits zu diesem frühen Zeitpunkt erreicht: im Olaparib-Arm war eine 42%ige Risikoreduktion für das iDFS dokumentiert. Die geschätzte Rate des iDFS nach drei Jahren lag in der Placebogruppe bei 77,1%, in der Olaparib-Gruppe bei 85,9%. Der Unterschied von 8,8% war statistisch signifikant (HR 0,58; 95% KI: 0,41–0,82; p<0,0001). Auch die Raten des auf drei Jahre bezogenen dDFS waren signifikant besser mit 80,4% in der Placebo- und 87,5% in der Olaparib-Gruppe (HR 0,57; 95% KI 0,39–0,83; p<0,0001). In beiden Fällen begannen sich die Überlebenskurven zu separieren. Trotz häufigerer NW war die Lebensqualität der Patientinnen, gemessen mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 Global Health, mit Olaparib vergleichbar bezüglich Placebogruppe.

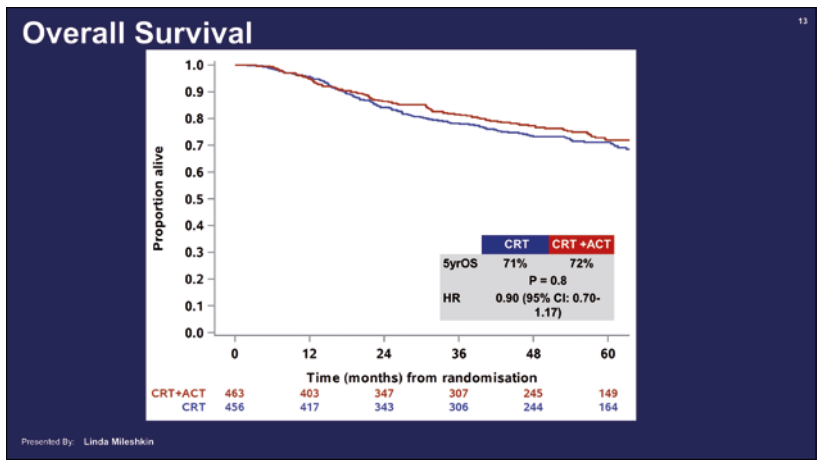
Das Gesamtüberleben (OS) und weitere sekundäre Endpunkte waren zum Zeitpunkt dieser frühen Interimsanalyse noch nicht reif oder signifikant unterschiedlich. Es zeigte sich aber ein Trend zugunsten von Olaparib im OS, und kommende Auswertungen reifer Daten werden hier bald Klarheit schaffen. **ThC**

Quelle: LBA1: OlympiA: A phase III, multicenter, randomized, placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients with germline BRCA1/2 mutations and high-risk HER2-negative early breast cancer.



Beim Zervixkarzinom ist die adjuvante Carbo/Taxol-Therapie unwirksam

Diese international randomisierte Phase-III-Studie OUTBACK untersuchte bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom mit FIGO-2008-Stadium IB1 (mit Lymphknotenbefall), IB2, II, IIIB oder IVA, die für eine Standard-Strahlenchemotherapie in kurativer Intention infrage kamen, ob Carbo-Taxol adjuvant nach einer kurativ intendierten Standardtherapie das Gesamtüberleben verbessert. Randomisierte Patientinnen erhielten entweder die Standardtherapie (Kontrollgruppe, n=456) oder zusätzlich adjuvant vier Zyklen Carboplatin/Paclitaxel (ACT: n=463). Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben OS nach 5 Jahren. Die ACT-Gruppe zeigte zusätzlich die typischen Nebenwirkungen der Chemotherapie: Grad 3-5 Nebenwirkungen über die ersten zwölf Monate nach Randomisierung traten bei 81% und in der Kontrollgruppe bei 62% der Patientinnen auf. Nach einem Jahr litten Patientinnen aus dem ACT-Arm immer noch häufiger an einer Polyneuropathie als Patienten der Standardgruppe (7% vs. 2% sensorische Polyneuropathie Grad 2). Fünf Jahre überlebten in der Standardgruppe 71%, in der ACT-Gruppe 72% der Patientinnen, (HR 0,90; 95% KI: 0,70–117; p=0,8). Auch das PFS zeigte keinen Vorteil für die ACT-Gruppe (HR 0,86; p=0,06). Es fand sich auch kein Unterschied in der Art der Rezidive: vergleichbar viele Patientinnen in beiden Gruppen entwickelten Fernmetastasen. In Subgruppenanalysen fand sich auch bei besonders hohem Rezidivrisiko kein Unterschied.
Die Lebensqualität der Patienten in der ACT-Gruppe war nicht nur während der adjuvanten Chemotherapie, sondern auch noch in den 3 bis 6 Monaten danach klar gegenüber der Standardtherapie-Gruppe geringer als in der Kontrollgruppe. Somit ist klar, dass die adjuvante



Chemotherapie mit 4 Zyklen Carbo/Taxol bei Patientinnen mit Zervixkarzinom nach initialer Standardbehandlung auch nach 5 Jahren im Gesamtüberleben wirkungslos ist und somit keinen Platz in der Behandlung hat. **ThC**

Quelle: LBA3: Adjuvant chemotherapy following chemoradiation as primary treatment for locally advanced cervical cancer compared to chemoradiation alone: The randomized phase III OUTBACK Trial (ANZGOG 0902, RTOG 1174, NRG 0274

CodeBreaK 101-Studie

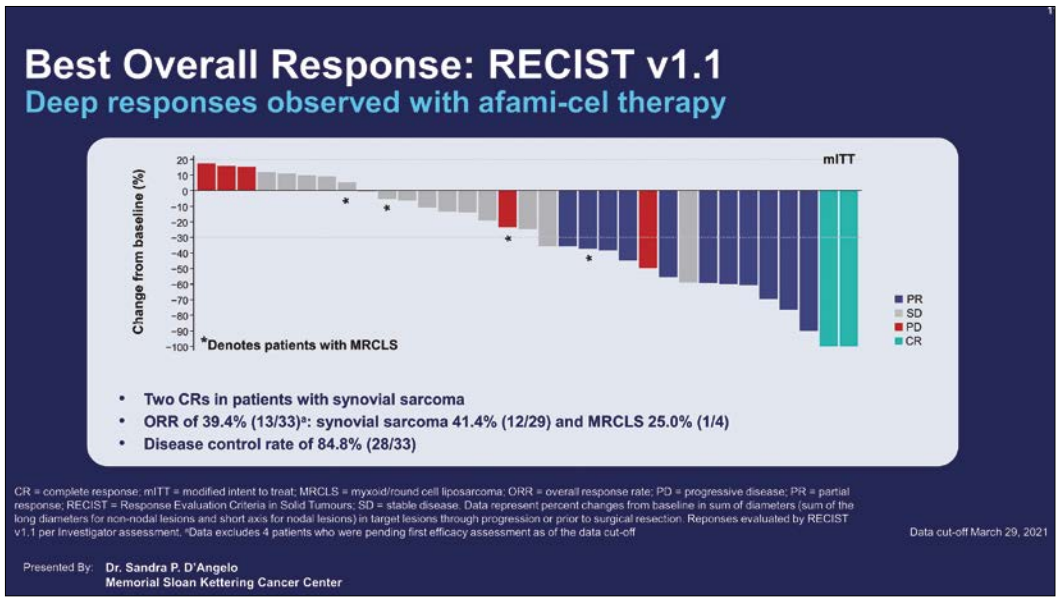
Sotorasib als Kombinationspartner

Die Mutation des KRAS-^{G12C} ist eine wichtige onkogene Treibermutation. Der spezifische Inhibitor von KRAS-^{G12C} Sotorasib konnte in der CodeBreaK 100-Studie bei Patienten mit einem KRAS-^{G12C} mutierten und intensiv vorbehandelten NSCLC seine Wirksamkeit bei tolerabler Verträglichkeit mit beherrschbarer Toxizität zeigen.
Im Rahmen der offenen Phase-1b-Studie (CodeBreaK 101-Studie) sollen jetzt der Stellenwert und die Sicherheit bzw. Verträglichkeit von Sotorasib allein oder in Kombination mit anderen Substanzen bei Patienten mit fortgeschrittenen oder metastasierten KRAS-^{G12C} mutierten soliden Tumoren bewertet werden. Dazu gehören folgende Tumorentitäten, die mit verschiedenen Kombinationen: behandelt werden:
NSCLC mit Hirnmetasten: Sotorasib-Monotherapie
NSCLC: Sotorasib plus TKI oder Anti-PDL1-Therapie oder Anti-PD1-Therapie oder Chemotherapie
Darmkrebs: Sotorasib plus Anti-VEGF-Therapie plus Chemotherapie
Andere solide Tumoren: Sotorasib plus MEK-Inhibitor +/- EGFR-Inhibitor oder Anti-PD1-Therapie oder SHP2-Inhibitor oder Anti-EGFR-Therapie +/- Chemotherapie oder CDK-Inhibitor oder mTOR-Inhibitor. **PS**

ASCO 2021, #201161

Zelluläre Immuntherapie ist wirksam bei Synovial- und Myxoidem Rundzell-Sarkom

Adaptive zelluläre Immuntherapien mit CAR-T-Zellen sind bei Leukämien und Lymphomen teilweise hochwirksame Therapien mit kurativem Potential. Viele tumorspezifische Antigene sind intrazellulär lokalisiert und sind mit einem CAR-T-Ansatz nicht gezielt angehbar. Dies kann durch die Verwendung von T-Zell-Rezeptoren (TCR) überwunden werden, welche MHC-Peptide erkennen, die von intrazellulären Proteinen abgeleitet sind.
In der Phase-II-Studie SPEARHEAD-1 mit 39 Patienten wurde in einer einarmigen Studie die Afamitresgene autoleucel (Afami-cel, früher ADP-A2M4) bei Patienten mit fortgeschrittenem Synovialsarkom und «myxoid/round cell liposarcoma» (MRCLS) geprüft. Afami-cel SPEAR T-Zellen sind gegen MAGE-A4-positive Tumore gerichtet. MAGE-A4 ist stark exprimiert beim Synovialsarkom und MRCLS bei gleichzeitiger Koexpression von HLA-A*02. Eine Phase-I-Studie (CTOS 2020) mit Afami-cel war in dieser Konstellation klar positiv mit klinisch bedeutsamem Ansprechen.



Die 37 Patienten waren zwischen 16-75 Jahre alt, HLA*02-positiv mit MAGE-A4-Expression in ≥ 30% der Tumorzellen, welche ≥ 2+ waren in der Immunohistochemie.
Beim Cut-off 29.3.2021 waren 37 Patienten mit Afami-cel, davon 32 mit Synovialsarkomen, und 5 mit MRCLS behandelt worden. Afami-cel wurden in Dosierungen von 1–10 × 109 transduzierten T-Zellen verabreicht, nach vorangegangener lymphozytenreduzierender Induktion mit Chemotherapie. Der Primäre Endpunkt war OR. 33 Patienten konnten bereits für die OR evaluiert werden, bei 4 Patienten war die Evaluation noch zu früh.
Die OR war 41.4% für Patienten mit Synovialsarkom und 25.0% für MRCLS-Patienten. Eine CR konnte bei 2 Patienten mit Synovialsarkom dokumentiert werden, 10 hatten eine PR und 13 eine stabile Situation SD und 4 einen Tumorprogress PD, d.h. die Krankheitskontrolle war > 80%. Von den 4 Patienten mit MRCLS konnten 1 PR, 2 SD und eine PD dokumentiert werden. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde noch nicht erreicht. Als Nebenwirkungen wurden milde Symptome von einem Zytokine-Freisetzungs-Syndrom festgestellt und auch die hämatologischen Nebenwirkungen waren mild und reversibel. Es ist nun eine Fortsetzung der Studie mit total 90 Patienten geplant: 45 in Kohorte (bereits erreicht) 1 und 45 in Kohorte 2. Genetisch modifizierte T-Zell-Rezeptor-gerichtete Therapien sind neben CAR-T-Zellen eine weitere Option der zellulären Immuntherapien und hier darf eine Zulassung dieser innovativen Therapie in naher Zukunft erwartet werden, da es sich um eine «unmet need»-Situation ohne vergleichbare therapeutische Alternativen handelt.

ThC

Quelle: Abstract 11504: SPEARHEAD-1: A phase 2 trial of afamitresgene autoleucel (formerly ADP-A2M4) in patients with advanced synovial sarcoma or myxoid/round cell liposarcoma.

CodeBreaK 100-Studie bei NSCLC

Auch PRO sprechen für Sotorasib

Bei ca. 25 bis 30% aller NSCLC-Patienten findet sich das Onkogen $KRASG^{12C}$. Sotorasib ist der erste irreversible und selektive KRASG12C-Inhibitor. In der einarmigen Phase-II-Studie (CodeBreaK 100-Studie) erhielten 126 mit 1 bis 3 Therapielinien vorbehandelte Patienten mit einem nicht-leinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), deren Tumor eine $KRAS\text{-}^{G12C}$ –Punktmutation auswies, die Substanz in einer Dosierung von 960 mg täglich. Alle Patienten waren vorbehandelt, meist mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einem Checkpoint-Inhibitor. Bei einer medianen Dauer von 10,0 Monaten betrug die Ansprechrate (Rückgang der Tumormasse um wenigstens 30%) 37,1% und das PFS lag bei 6.8 Monaten. Bei vier Patienten (3,2%) bildeten sich der Tumor und die Metastasen vollständig zurück. Das Sicherheitsprofil war tolerierbar.
Jetzt wurden Daten über das Patient related Outcome (PRO) berichtet. Analysiert wurden die Gesundheits-bezogene Lebensqualität (QoL), die körperliche Funktionsfähigkeit und die Tumor-Symptome. Es fand sich eine Verbesserung bzw. Aufrechterhaltung der Lebensqualität, der körperlichen Funktionsfähigkeit und der Symptome (Schmerzen, Dyspnoe, Husten, Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Schlaflosigkeit, Verstopfung). Diese Daten zusammen mit dem Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil stützen die Anwendung von Sotorasib bei dieser Patientenpopulation. **PS**

ASCO 2021; #200635

Fortgeschrittenes Magenkarzinom

Chemo plus Nivolumab ist wirksamer als Chemo allein

Im Rahmen einer Phase-3-Studie (CheckMate 649) wurde bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Magenkarzinom die Kombination Nivolumab plus Chemotherapie mit der alleinigen Chemotherapie verglichen.

Eingeschlossen in diese Studie wurden 1.581 Patienten mit einem fortgeschrittenen HER2-negativen Karzinom des Magens, der Kardia oder einem Adenokarzinom des Ösophagus. Sie erhielten randomisiert die Kombination Nivo + Chemo (Fluoropyrimidin + Platin-haltige Substanz) oder nur eine Chemotherapie und zwar unabhängig vom PD-L1-Status. Endpunkte waren das OS und das PFS.
Das mediane Gesamtüberleben betrug in der Nivolumab-Gruppe 13,8 Monate im Vergleich zu 11,6 Monate unter der alleinigen Chemotherapie. Bei Patienten mit einem PD-L1-CPS ≥ 5 waren es 14,4 Monate in der Nivolumab-Gruppe vs. 11,6 Monate in der Kontroll-Gruppe. Das mediane PFS lag unter Nivolumab bei 7,7 Monaten im Vergleich zu 6,9 Monate unter der Chemotherapie. Bei der Gesamtüberlebensrate nach 12 Monaten waren es 55% bzw. 48%, bei der PFS-Rate nach 12 Monaten 33% vs. 23%.
Das Sicherheitsprofil war akzeptabel. UEs Grad 3 und 4 traten unter Nivolumab bei 59% auf vs. 44% in der Chemotherapie-Gruppe, wobei die Neutropenie und die Anämie am häufigsten waren. Behandlungsbedingte Schwerwiegende UEs führten bei 22% in der Nivolumab-Gruppe zu einem Behandlungsabbruch gegenüber 24% bei der Chemotherapie.
Fazit: Die Zugabe von Nivolumab zur Chemotherapie führte bei Patienten mit einem Tumor-PD-L1-CPS ≥ 5 zu einem verbesserten Gesamtüberleben und einem verbesserten PFS. Doch alle randomisierten Patienten unabhängig vom PD-L1-Status profitierten bzgl. OS und PFS von Nivolumab.

PS

ASCO 2021

THE NEXT LINE IS CLEAR

LORVIQUA®[1]:

- **Ein potenter ALK-TKI der 3. Generation[2]**
- **Entwickelt um ZNS-Progression und ALK-Resistenzmutationen wirksam zu begegnen[2,3]**

ALK = Anaplastische-Lymphom-Kinase, TKI = Tyrosinkinaseinhibitor, ZNS = Zentralnervensystem

1. Fachinformation LORVIQUA® (Lorlatinib) unter www.swissmedicinfo.ch, Originaltext Indikation: “LORVIQUA® kann angewendet werden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Anaplastische-Lymphom-Kinase-positivem, metastasiertem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom nach Progression unter vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei ALK-Tyrosinkinase- inhibitoren. **2.** Solomon BJ et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. Lancet Oncol. 2018 Dec;19(12):1654-1667 **3.** Gainor JF et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. Cancer Discov. 2016 Oct;6(10):1118-1133. Referenzen sind auf Anfrage erhältlich.

Lorviqua® (Lorlatinib). **Indikationen:** Behandlung von erwachsenen Patienten mit Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positivem, metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach Progression unter vorangegangener Behandlung mit mindestens zwei ALK-Tyrosinkinaseinhibitoren. **Dosierung:** 100 mg einmal täglich mit oder ohne Nahrung. Dosisanpassungen aufgrund unerwünschter Wirkungen, Interaktionen, schwerer Nierenfunktionsstörung. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Lorlatinib oder einem der Hilfsstoffe; gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Schwere Hepatotoxizität bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A Induktoren; Hyperlipidämie; Wirkungen auf das Zentralnervensystem; kardiale Ereignisse; ILD/Pneumonitis; erhöhte Lipase- und/oder Amylase; Interaktionen zwischen Arzneimitteln; enthält Laktose; Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen; Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen (nicht-hormonell) empfohlen. Mässiger Einfluss auf Fahrtüchtigkeit/Bedienen von Maschinen. **Interaktionen:** CYP3A-Hemmer; CYP3A-Induktoren; Protonenpumpeninhibitoren, H2-Rezeptorantagonisten oder lokal wirkende Antazida; CYP3A-Substrate; CYP2C9-Substrate, P-gP-Substrate. **Unerwünschte Wirkungen:** Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Gewicht erhöht, Hyperglykämie; affektive Effekte, psychotische Effekte, mentale Zustandsänderungen; periphere Neuropathie, kognitive Effekte, Effekte auf Sprache; Sehstörung; Auswurffraktion verkleinert; venöse thromboembolische Ereignisse; Pneumonitis; Diarrhö, Obstipation, Lipase erhöht, Amylase erhöht; AST und ALT erhöht; Ausschlag; Arthralgie, Myalgie; Ödem; Ermüdung; u.a. **Packungen:** Filmtabletten 25 mg: 90; Filmtabletten 100 mg: 30. Verkaufskategorie: A. **Zulassungsinhaberin:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. (V013)

PP-LQA-CHE-0092 Aug 2021

Pfizer Oncology

LORVIQUA® LORLATINIB

Xtandi™
enzalutamide

NEW INDICATION IN mHSPC[1] NOW REIMBURSED[2]

EFFECTIVE TUMOUR CONTROL CAN'T WAIT

START XTANDI™ EARLY TO EXTEND SURVIVAL[3–6,*]

* In all four trials the Enzalutamide arm showed a statistically significant increased survival rate as follows: PROSPER – metastasis-free survival (MFS), overall survival (OS); PREVAIL – OS, radiographic progression-free survival (rPFS); ARCHES – rPFS; ENZAMET – OS, clinical progression-free survival (cPFS). The overall patient population in ENZAMET included those who received or did not receive concomitant docetaxel, and the efficacy and safety of XTANDI™ in combination with docetaxel is not established. ENZAMET was neither designed nor powered to analyze the results of overall survival in individual subgroups. Therefore, an improvement in overall survival cannot be established in any subgroup.

mHSPC = Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer

References: 1. Prescribing information for XTANDI™, July 2021, www.swissmedicinfo.ch. **2.** Spezialitätenliste (SL), www.spezialitaetenliste.ch. **3.** Sternberg C et al. PROSPER: Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer N Engl J Med 2020; 382: 2197 – 2206. **4.** Beer TM et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study Eur Urol 2017. **5.** Armstrong AJ et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer J Clin Oncol 2019; 37(32): 2974 – 86. **6.** Davis ID et al. ENZAMET: Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer N Engl J Med 2019; 381(2): 121 – 31.

Abridged prescribing information for XTANDI™ film-coated tablets: Comp: Yellow round, film-coated tablets with 40 mg enzalutamide. **Ind:** 1. In combination with androgen deprivation therapy (ADT) for the treatment of men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). 2. In combination with LHRH agonists for the treatment of men with non- metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC), who have a high risk of developing metastases (in particular PSADT ≤ 10 months). 3. In combination with LHRH agonists for the treatment of men with metastatic CRPC with asymptomatic or mildly symptomatic progression after failure of ADT, and in whom chemotherapy is not yet clinically indicated. 4. In combination with LHRH agonists for the treatment of men with metastatic CRPC in cases of progression under or after docetaxel therapy. **Pos/Adm:** 160 mg (four 40 mg film-coated tablets) as a single, oral daily dose. The film-coated tablets should be taken whole with some water, with or without food. If patients experience toxic effects with a severity of ≥ 3 or an intolerable adverse effect, treatment should be suspended for one week or only continued if the toxic symptoms have regressed to a severity of ≤ 2. Treatment should then be continued with the same or a lower dose (120 mg or 80 mg). No dose adjustment is necessary for patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B or C, respectively) and for patients with mild or moderate renal impairment. No dose adjustment is necessary for elderly patients. Elderly patients experienced increased frequencies of grade 3 and higher AEs. This medicinal product is not indicated in the paediatric population. **CI:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. In women who are or may become pregnant. **Warn/Precaut:** Please refer to the full prescribing information, which is published at www.swissmedicinfo.ch. **IA:** Strong CYP2C8 inhibitors should be avoided or used with caution. Caution should be exercised during concomitant use of XTANDI and medicines with a narrow therapeutic range which are substrates for CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 and UGT1A1. Medicines with a narrow therapeutic range which are substrates for P-gp, BCRP or MRP2 should be used with caution. To achieve optimum plasma levels, a dose adjustment may be required. **AE:** Of the 4168 patients in the controlled clinical trials who received XTANDI, 3265 patients (78.3 %) were 65 years and over and 1469 patients (35.2 %) were 75 years and over. The following section lists the undesirable effects according to the MedDRA classification that were observed in clinical studies. Adverse reactions are listed below by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000), not known (frequency cannot be estimated from the available data). -Infections and infestations: Very common: infections[1]. [1] Among pool phase 3 studies, the subject incidence of infection (including minor and serious infections) was 35.6 % among XTANDI treated subjects vs 25.3 % among placebo treated subjects. For serious infection, the subject incidence of infection was 5.6 % for XTANDI treated subject vs 3.9 % among placebo treated subjects. -Blood and lymphatic system disorders: Uncommon: leucopenia, neutropenia. -Immune system disorders: Not known: hypersensitivity reactions, oedema (face, tongue, lip, pharynx). -Psychiatric disorders: Common: anxiety, insomnia; Uncommon: visual hallucinations. - Nervous system disorders: Common: headache, cauda equina syndrome, dizziness, amnesia, decreased concentration, memory impairment, restless legs syndrome; Uncommon: seizure, cognitive disorders; Not known: posterior reversible encephalopathy syndrome. -Cardiac disorders: Common: ischemic heart disease[2]. [2] As evaluated by narrow SMQs of 'Myocardial Infarction' and 'Other Ischemic Heart Disease' including the following preferred terms observed in at least two patients: angina pectoris, coronary artery disease, myocardial infarctions, acute myocardial infarction, acute coronary syndrome, angina unstable, myocardial ischaemia, and arteriosclerosis coronary artery. -Vascular disorders: Very common: hot flush (15.8 %), hypertension (11.1 %). -Gastrointestinal disorders: Common: diarrhoea[3]; Not known: nausea, vomiting. [3] Among pooled phase 3 studies, the subject incidence of diarrhoea was 14.9 % among XTANDI treated subjects vs. 12.7 % among placebo treated subjects. -Skin and subcutaneous tissue disorders: Common: dry skin, pruritus; Not known: skin rash, severe skin reactions[4]. [4] Acute generalized exanthematous pustulosis, dermatitis bullous, dermatitis exfoliative generalized, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, erythema multiforme, exfoliative rash, Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and toxic skin eruption have been reported in post-marketing cases (As evaluated by narrow SMQ of 'Severe Cutaneous Adverse Reactions'). -Musculoskeletal and connective tissue disorders: Very common: fractures (11.5 %); Not known: myalgia, muscle spasms, muscular weakness, back pain. -Renal and urinary disorders: Common: haematuria. -Reproductive system and breast disorders: Common: gynaecomastia. -General disorders and administration site conditions: Very common: fatigue (32.7 %), asthenia (11.9 %). -Injury, poisoning and procedural complications: Very common: syncopes (falls) (11.3 %). Description of selected undesirable effects: -Seizures: In controlled clinical studies, 22 patients (0.5 %) experienced a seizure out of 4168 patients treated with a daily dose of 160 mg XTANDI, whereas three patients (0.1%) receiving placebo and one patient (0.3 %) receiving bicalutamide, experienced a seizure. Potentially contributing factors were present in several of these patients that may have independently increased their risk of seizure. The clinical trials excluded patients with prior seizure or risk factors for seizure. Dose appears to be an important predictor of the risk of seizure, as reflected by preclinical data, and data from a dose-escalation study. The mechanism by which enzalutamide may lower the seizure threshold is not known, but could be related to data from in vitro studies showing that enzalutamide and its active metabolite bind to and can inhibit the activity of the GABA-gated chloride channel. In the 9785- CL-0403 (UPWARD) single-arm study to determine the frequency of seizures in patients with predisposing factors for seizures, 8 of 366 (2.2 %) patients treated with enzalutamide experienced a seizure. The median treatment duration was 9.3 months. -Neutropenia: For concomitant administration of XTANDI and docetaxel, an increase in the occurrence of docetaxel-induced neutropenia cannot be ruled out. Reporting suspected adverse reactions after authorisation 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:** XTANDI 40 mg film-coated tablets: cartons containing 112 tablets. **Dispensing category B.** For further information, please refer to the full prescribing information, which is published at www.swissmedicinfo.ch.

astellas

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

07/2021 XTD_2021_0057_CH

Metastasiertes Hormon-sensitives Prostatakarzinom

Post-hoc-Analyse unterstreicht Ergebnisse der ARCHES-Studie

Im Rahmen der ARCHES-Studie konnte gezeigt werden, dass Enzalutamid plus ADT das radiografische progressionsfreie Überleben bei Männern mit einem metastasierten, aber noch hormonsensitiven Prostatakarzinom signifikant verbessert im Vergleich zur alleinigen ADT. Nach neuen Daten einer Post-hoc-Analyse besteht der Benefit unabhängig davon, wann die Metastasierung nachgewiesen wurde.

Bei der ARCHES-Studie handelt sich um eine randomisierte doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid plus Androgendeprivationstherapie (ADT) bei 1.150 Patienten mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) im Vergleich zur alleinigen ADT untersuchte. Der primäre Endpunkt war das radiografische progressionsfreie Überleben (rPFS). Enzalutamid plus ADT reduzierte das Risiko für rPFS oder Tod um 61% (HR = 0,39; p < 0,0001) im Vergleich mit ADT allein. Die mediane Zeit für ein rPFS-Ereignis war im Verum-Arm noch nicht erreicht und lag im Kontroll-Arm bei 19,4 Monaten.
Signifikante Verbesserungen fanden sich in allen Subgruppen (Erkrankungsmuster zu Studienbeginn, Lokalisation der Metastasen, vorherige Docetaxel-Therapie). So profitierten alle Patienten unabhängig davon, welches Metastasenmuster vorlag: Knochenmetastasen und/oder Weichteilmetastasen und/oder viszerale Metastasen. Bei Patienten ohne viszeraler Metastasierung war der Benefit etwas ausgeprägter Auch das Risiko für einen PSA-Anstieg war ebenso vermindert wie die Notwendigkeit für eine neue antineoplastische Therapie.
Eine Post-hoc-Analyse zeigte jetzt, dass der Benefit unabhängig davon bestand, ob die Metastasierung sich erst nach der Erstdiagnose entwickelt hatte (M0) oder bereits primär bestand (M1). 246 Patienten hatten einen M0-Status, 890 Patienten einen M1-Status. Das rPFS konnte bei M0 unter Enzalutamid + ADT im Vergleich zu ADT um 58% und bei M1 um 62% verbessert werden. Bei der Gesamtgruppe betrug es 61%, also kein Unterschied. Bei der M0-und der M1-Subgruppe mit Enza + ADT war das rPFS noch nicht erreicht, unter ADT allein betrug es in der M0-Gruppe 22,1 Monate, in der M1-Gruppe 16,6 Monate. Auch war der Vorteil der Kombination bzgl. der Zeit bis zum PSA-Anstieg und dem ORR uneingeschränkt in beiden Gruppen nachweisbar und mit dem Gesamtergebnis vergleichbar. Insgesamt zeigt diese Post-hoc-Analyse, dass der Benefit von Enza plus ADT unabhängig davon besteht, wann die Metastasen aufgetreten sind, primär bei Diagnosestellung oder erst im weiteren Verlauf.

PS

ASCO, #5071

Real-World-Daten

Für die Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Dazu gehören auch die modernen Androgenrezeptor-Inhibitoren (ARI) Enzalutamid und Abirateron. Im Rahmen einer Registerstudie wurde der Frage nachgegangen, wie häufig unter jedem der beiden ARI ein früher PSA-Anstieg beobachtet wird und was dies für den weiteren Krankheitsverlauf bedeutet?

In die Auswertung einbezogen wurden die Register-Daten von 511 Chemotherapie-naiven Patienten mit einem mCRPC, von denen 391 (76,5%) mit Abirateron und 120 (23,5%) mit Enzalutamid behandelt wurden. Das mediane Follow-up lag bei 30,2 Monate. Die durchschnittliche Therapiedauer betrug im Gesamtkollektiv 14,3 Monate, bei Enzalutamid waren es 13,7 Monate, bei Abirateron 15,0 Monate. Das OS betrug in der Enzalutamid-Gruppe 38,1 Monate vs. 29 Monate in der Abirateron-Gruppe.
Ein Anstieg des PSA-Werts um 25% des Ausgangswertes wurde erfasst und zwar 4, 8 und 12 Wochen nach Therapiebeginn. Unter Abirateron war dies bei 15,1%, 17,9% und 12,3% der Fall, unter Enzalutamid bei 7,5%, 9,2% und 8,3%. Ein solcher frühe PSA-Anstieg korrelierte mit einer Verschlechterung des OS, aber nur bei Abirateron. Unter Enzalutamid war nur der PSA-Anstieg nach 4 Wochen ein Prädiktor für ein schlechteres Outcome. Ein Anstieg nach 8 und 12 Wochen hatte keine Bedeutung i.S. einer Verschlechterung der Prognose.

PS

ASCO 2021, #5024

ARI bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom

Chemotherapie-naive Patienten profitieren stärker von Enzalutamid

Beim fortgeschrittenen Prostatakarzinom sind die Androgenrezeptor-Inhibitoren der zweiten Generation eine sinnvolle und gut wirksame Alternative zur Chemotherapie, vor allem bei älteren Patienten mit Komorbiditäten; denn sie sind deutlich verträglicher. Im Rahmen einer Registerstudie wurden die beiden ARI bei älteren Patienten mit einem medianen Alter von ca. 75 Jahren miteinander verglichen. Ausgewertet wurden die Daten von 5,895 Patienten, von denen initial 43,5% Enzalutamid und 56,5% Abirateron erhielten. 51,6% erhielten nur eines dieser Präparate. Die Patienten in der Enza-Gruppe waren etwas älter und hatten mehr Komorbiditäten. Sie erhielten auch seltener beide Substanzen und auch seltener eine Chemotherapie.
Die Patienten der Enza-Gruppe zeigten ein längeres Überleben, nämlich 24,1 Monate vs. 22,2 Monate unter Abir. Das Sterberisiko war um 13% niedriger. Bei Patienten, die zwei oder mehr Optionen erhielten, fand sich kein Benefit bzgl. OS im Vergleich zu Patienten, die nur mit Enza oder Abir therapiert wurden. Patienten, die Chemotherapie-naiv waren, profitierten im Vergleich mit Abirateron stärker von Enza (medianes OS: 18,9 vs. 13,6 Monate). **PS**

ASCO 2021, #5032

Kurz und knapp

«Enzalutamid beim mCRPC

Wirksam auch bei einer viszeralen Metastasierung

Bei 10-30% der Patienten mit einem mCRPC findet sich eine viszerale Metastasierung, was die Prognose deutlich verschlechtert. Wegen der schlechten Prognose werden betroffene Patienten oft von Studien mit einem modernen Androgenrezeptor-Inhibitor (ARI) ausgeschlossen.
Im Rahmen einer Phase-2-Studie wurde bei 68 Patienten mit einem mCRPC und einer viszeralen Metastasierung die Wirksamkeit von 160 mg Enzalutamid einmal täglich geprüft. Das mediane Alter lag bei 70 Jahren. Der ARI wurde als first- oder second-line nach einer Chemotherapie bis zur Progression oder einer starken Toxizität gegeben. Die Patienten hatten eine PAS-Progression oder eine radiografische Progression gezeigt. Primärer Endpunkt der Studie war der klinische Benefit, d.h. die Krankheitskontrollrate (DCR) nach 3 Monaten, definiert als Anteil der Patienten mit der besten Ansprechrate in Form einer kompletten oder partiellen Remission oder einer Stabilisierung der Erkrankung. Sekundäre Endpunkte waren die Lebensqualität und die Sicherheit.
Das mediane Follow-up betrug 10 Monate, die mediane Zeit unter der Therapie lag bei 8 Monaten. Bei einer DOR nach 3 Monaten von 67% (45/67) entwickelten 1 Patient eine komplette Remission, 20 Patienten eine inkomplette Remission und 24 eine stabile Erkrankung. Die Abbruchraten wegen Tod, Toxizität oder Progression betrugen 6%, 7% und 40%. Bei 75% der Patienten, die eine Progression zeigten, fand sich zu Beginn der Studie die genetische Spleissvariante AR-V7, die als negativer Prädiktor gilt. Die Studie konnte somit auch die Aussagekraft dieser Mutation bei der Risikostratifizierung unterstreichen.

PS

ASCO, #5052

Plattenepithel-Oesophaguskarzinom

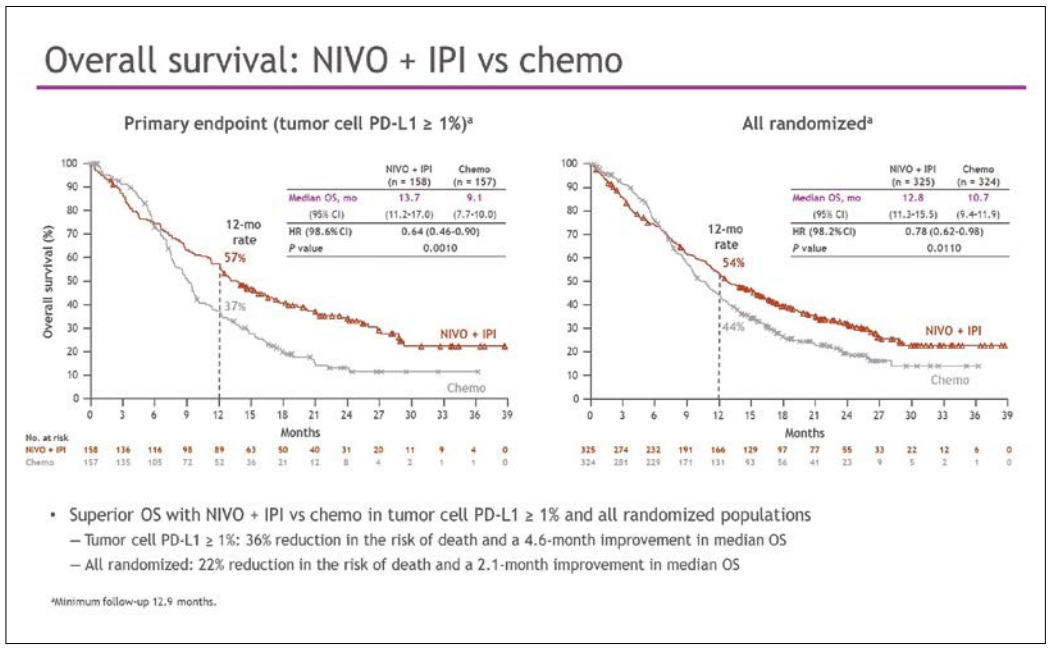
Neue Erstlinientherapie mit Checkpoint-Inhibitoren?

Diese internationale 3-armige Phase-III-Studie CheckMate 648 untersuchte die Wirksamkeit der Standardchemotherapie 5-Fu+Cisplatin alleine oder in Kombination mit Nivolumab oder der kombinierten Immuntherapie mit Nivolumab und Ipilimumab ohne Chemotherapie bei Patienten mit einem nicht vorbehandelten, nicht operablen, fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Ösophagus-Karzinom. Es ist bereits gezeigt worden, dass Nivolumab als Zweitlinientherapie das Gesamtüberleben von Patienten mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom, die Chemotherapie refraktär waren oder diese nicht vertragen hatten, verbessert.

Total 970 Patienten wurden rekrutiert und 1:1:1 randomisiert in einen der 3 folgenden Behandlungs-Arme: 1. Nivolumab (240 mg alle zwei Wochen) und Chemotherapie (5-Fluorouracil 800 mg/m an den Tagen 1-5 und Cisplatin 80 mg/m an Tag 1 in vierwöchigen Zyklen). 2. Nivolumab (3 mg/kg alle zwei Wochen) und Ipilimumab (1 mg/kg alle 6 Wochen); 3. nur Chemotherapie (5-Fluorouracil und Cisplatin in gleicher Dosierung wie in Arm 1). In den Immuntherapie-Armen war eine bis zu 24 Monate lange Behandlung erlaubt.

Primäre Endpunkte der Studie waren OS und PFS. Knapp die Hälfte der Patienten wies eine PD-L1-Expression auf. Die minimale Beobachtungszeit dieser Analyse betrug 12,9 Monate ab Randomisierung. Die Toxizität entsprach den erwarteten typischen Nebenwirkungen: im Nivolumab-Chemotherapie-Arm und Chemotherapie-Arm Nausea, Appetitverlust und Stomatitis, im Nivolumab-Ipilimumab-Arm Pruritus, Hautausschläge und Hypothyreoidismus. Neue Sicherheitssignale wurden nicht beobachtet und die Anzahl der behandlungsbedingten Todesfälle war in allen drei Armen ausgeglichen und gering.

Die objektive Ansprechrate ORR der Patienten mit PD-L1-positiven Tumoren lag mit Nivolumab-Chemotherapie bei 53%, mit der kombinierten Immuntherapie bei 35% und mit Chemotherapie alleine bei 20%. Am meisten profitierten nicht unerwartet Patienten mit PD-L1-Expression: sowohl Nivolumab plus Chemotherapie als auch Nivolumab plus Ipilimumab verbesserten das OS von Patienten mit PD-L1-Expression der Tumorzellen von ≥1% signifikant. Das mediane OS lag in der Gruppe mit Nivolumab plus Chemotherapie bei 15,4 Monaten, im Chemotherapiearm bei 9,1 Monaten (HR 0,54; 99,5% KI: 0,37–0,80; p<0,0001). Die Kaplan-Meier-Kurven gingen früh und anhaltend auseinander. Die 12-Monats-OS-Rate betrug mit der Kombination Nivolumab-Chemotherapie 58%, bei Chemotherapie alleine 37%. Der OS-Vorteil zeigte sich auch in der Gesamtpopulation unabhängig von der PD-L1-Expression mit einem medianen OS mit Nivolumab von 13,2 Monaten gegenüber der Chemotherapie mit 10,7 Monaten (HR 0,74; 99,1% KI 0,58–0,96; p=0,0021). Für das PFS wurde nur bei Patienten mit einer Tumor-PD-L1-Expression ≥1% ein signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab-Chemotherapie festgestellt, nicht aber bei allen Patienten unabhängig von diesem Biomarker. Auch die chemotherapiefreie Kombination von Nivolumab-Ipilimumab führte zu einer signifikanten Verbesserung des medianen OS gegenüber der Chemotherapie alleine, sowohl bei Patienten mit PD-L1-Tumorexpression von ≥1% (13,7 vs. 9,1 Monate, HR 0,64; 98,6% KI 0,46–0,90; p=0,0010) als auch bei allen Patienten (12,8 vs. 10,7 Monate; HR 0,78; 98,2% KI 0,62–0,98). Auch bei diesem Vergleich war der Unterschied des PFS nicht signifikant. Die Subgruppenanalyse zeigte eine kleine Subgruppe von Frauen die im Chemotherapie-Arm mit einem medianen OS von 14,8 Monaten extrem gut abschnitten. Dadurch war der Unterschied zu den Immuntherapie-Kombinationen nicht mehr gross. Die Immuntherapie-Wirksamkeit war aber bei Frauen nicht schlechter als bei Männern. Hier zeichnen sich also zwei neue Optionen in der Erstlinientherapie dieser Patienten mit sehr bescheidener Prognose ab.

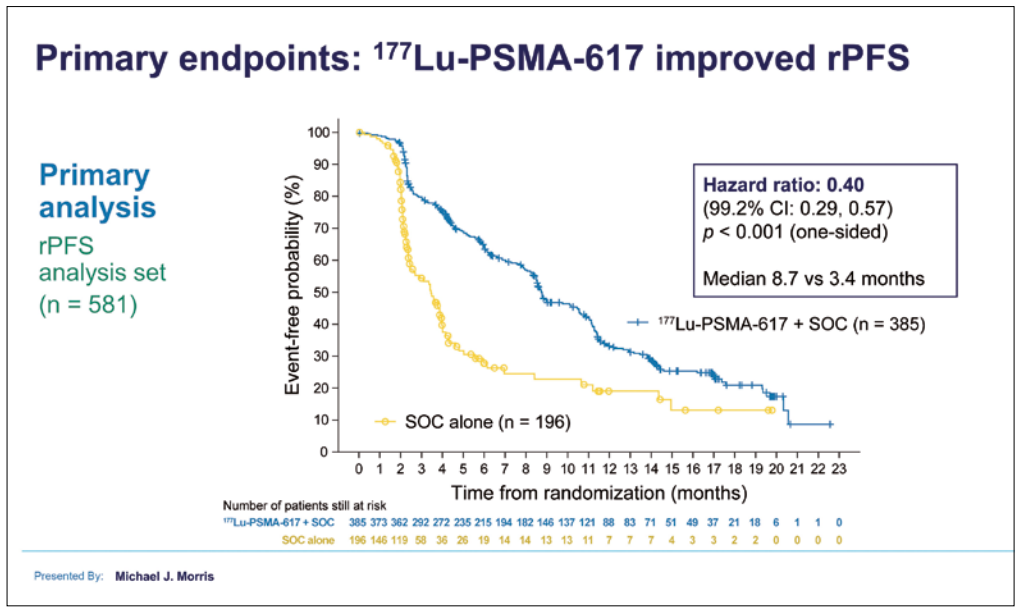


ThC

Quelle: LBA4001: Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the CheckMate 648 study.

Bessere Prognose mit ^{177}Lu-PSMA-617 für Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC)

177Lu-PSMA-617 bindet mit hoher Affinität an das prostataspezifische Membranantigen (PSMA) und wird durch Endozytose als therapeutisches Isotop in die Tumorzellen aufgenommen. In den Tumor- sowie in den umgebenden Zellen führt ^{177}Lu-PSMA-617 durch DNA-Schäden zum Zelltod. Die Ergebnisse der randomisierten, offenen Phase-III-Studie VISION zeigen, dass ^{177}Lu-PSMA-617 zusätzlich zur Standardtherapie bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) zu einem signifikant besseren Überleben ohne radiographisch dokumentierte Progression in der Bildgebung (radiographic Progression Free Survival, rPFS) führt. Untersucht wurden Männer mit einem PSMA-positiven mCRPC, die zuvor bereits neuere Androgenrezeptor-Inhibitoren und ein bis zwei Taxan-Regimes erhalten hatten. PSMA-positiv waren Tumoren, wenn in ^{68}Ga-PSMA-11-Scans die Werte höher als in der Leber waren. Die Randomisierung erfolgte 2:1 in eine Behandlungsgruppe mit ^{177}Lu-PSMA-617 (7,4 GBq alle 6 Wochen x 6 Zyklen) (n=551) und eine Gruppe mit Standard Of Care (SOC) alleine (n=280) zusätzlich zur Standardtherapie. Die SOC wurde durch den jeweiligen Untersucher festgelegt, wobei eine zytotoxische Chemotherapie oder eine Radium-223-Behandlung ausgeschlossen waren. Es gab zwei primäre Endpunkte: das rPFS und das OS.



Mit ^{177}Lu-PSMA-617 plus SOC war eine Knochenmarkstoxizität wie erwartet häufiger ≥ Grad 3: 17,6% vs. 6,8% bei SOC alleine. Auch Fatigue und Übelkeit/Erbrechen waren im Verum-Arm gehäuft. Insgesamt wurde bei 28,4% der Patienten der Verum-Gruppe ein unerwünschtes Ereignis des Grades ≥3 dokumentiert, gegenüber 3,9% in der Kontrollgruppe. Beide primären Endpunkte wurden nach einer medianen Beobachtungsdauer von 20,9 Monaten erreicht. Das mediane OS war mit 177Lu-PSMA-617 zusätzlich zur SOC signifikant verbessert: 15,3 vs. 11,3 Monate in der SOC-Gruppe. Das relative Risiko zu versterben war in der Verum-Gruppe um 38% reduziert (HR 0,62: 95% KI 0,52–0,74; p < 0,001). Eine hohe Dropout-Rate in der SOC-Gruppe in den ersten 9 Monaten (56%!) wurde von den Autoren darauf zurückgeführt, dass ^{177}Lu-PSMA-617 in einigen Regionen zu diesem Zeitpunkt auch ausserhalb der Studie verfügbar wurde. Um gleichwohl eine ausreichende Power zu erreichen, wurde deshalb die Zahl der zu rekrutierenden Patienten erhöht. Wurden nun nur die Patienten einbezogen, die nach der Anpassung des Studiendesigns rekrutiert worden waren, ergab sich mit ^{177}Lu-PSMA-617 plus SOC ein medianes rPFS von 8,7 Monaten, mit SOC eines von nur 3,4 Monaten. Somit zeigt sich eine 60%ige Risikoreduktion für Progression oder Tod (HR: 0,40; 99,2% Konfidenzintervall [KI] 0,29–0,57; p < 0,001). Hier bietet sich also nach der noch ausstehenden Zulassung von 177Lu-PSMA-617, die Option einer klinisch relevanten Prognoseverbesserung für stark vorbehandelte Patienten mit mCRPC. Weitere Studien werden zeigen müssen, ob ein früherer Einsatz sinnvoll sein könnte.

ThC

Quelle: LBA4: Phase III study of lutetium-177-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION).

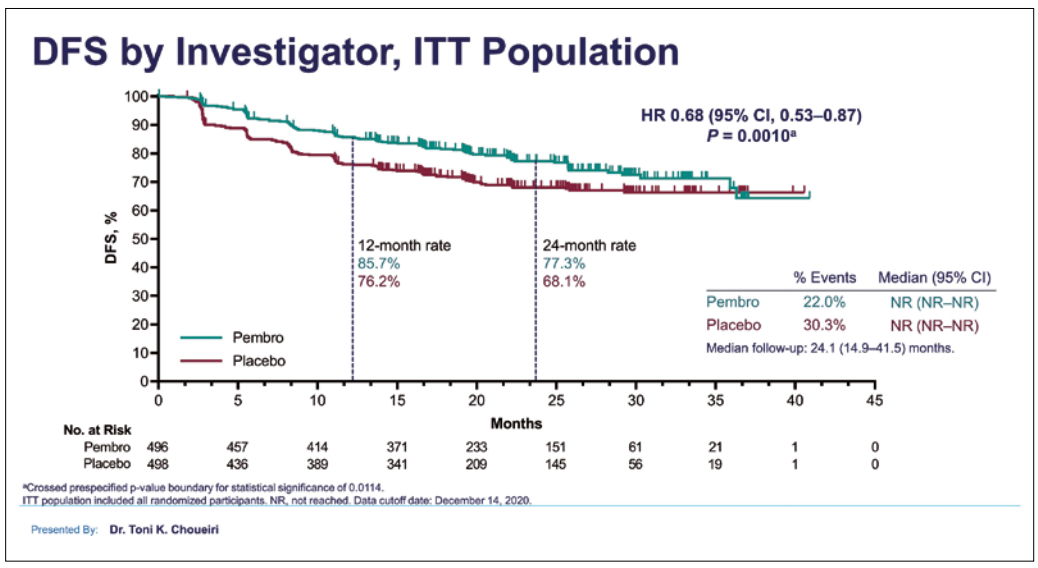
Adjuvante Immuntherapie mit Pembrolizumab verbesserte DFS nach Nephrektomie bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und hohem Metastasierungsrisiko

In dieser klinischen Situation ist zu erwarten, dass bis zur Hälfte dieser Patienten mit einer Metastasierung rechnen müssen. Die internationale Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie KEYNOTE-564 untersuchte bei Patienten mit einem klarzelligen Nierenzellkarzinom und hohem Rezidiv-Risiko nach Nephrektomie eine einjährige adjuvante Immuntherapie mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab. Die Operation durfte bei Randomisierung nicht länger als 12 Wochen zurückliegen und eine vorangegangene Systemtherapie war nicht erlaubt. Primärer Endpunkt der Studie war das krankheitsfreie Überleben (DFS). Die Ergebnisse einer geplanten Interimsanalyse nach median 24.1 Monaten Beobachtungszeit liegen nun vor. Insgesamt wurden 994 Patienten randomisiert, 496 erhielten die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab, 498 Placebo. Die adjuvante Therapie bestand aus 200 mg Pembrolizumab oder Placebo alle drei Wochen und wurde bis zu 17 Zyklen, d.h. einem Jahr gegeben. Behandlungsassoziierte unerwünschte Wirkungen des Grads ≥3 waren mit Pembrolizumab häufiger als mit Placebo (18,9% vs. 1,2%). Am häufigsten traten Fatigue (20,3% vs. 14,3%), Pruritus (18,6% vs. 11,5%), Hypothyreoidismus (17,6% vs. 2,6%), Diarrhoe (15,8% vs. 10,3%) und Hautausschläge (15,0% vs. 7,3%) auf. Zum Abbruch der Therapie führten Nebenwirkungen bei 20,7% der Patienten im Pembrolizumab-Arm und bei 2% der Patienten im Placebo-Arm. Es wurde kein Todesfall im Zusammenhang mit Pembrolizumab-Behandlung festgestellt.

Das mediane DFS, der primäre Studienendpunkt, wurde in beiden Gruppen bisher nicht erreicht, die Hazard Ratio (HR) mit 0,68 (95% CI: 0,53–0,87; p=0,0010) zeigte aber bereits einen klaren Vorteil zugunsten der adjuvanten Immuntherapie. Die geschätzte DFS-Rate nach 2 Jahren lag mit Pembrolizumab bei 77,3%, mit Placebo bei 68,1% (HR 0,68; p=0,001), wobei der Vorteil auch in den verschiedenen untersuchten Subgruppen dokumentiert wurde. Bisher verstarben 51 Patienten (18 in der Pembrolizumab-, 33 in der Placebogruppe). Das mediane Gesamtüberleben ist noch länger nicht erreicht mit so wenigen Ereignissen. Die geschätzte Überlebensrate nach 2 Jahren wurde mit 96,6% für die Pembrolizumab- und 93,5% für die Placebo-Gruppe errechnet. Die KEYNOTE-564-Studie ist somit die erste positive Phase-III-Studie mit einem Checkpointinhibitor in der adjuvanten Situation beim RCC. Mit dem früh aufgetretenen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil im DFS könnte die adjuvante Immuntherapie mit Pembrolizumab nach Resektion eines operablen RCC mit hohem Risiko zum Therapiestandard werden, sollte die ersehnte OS-Verbesserung klinisch bedeutsam sein.

ThC

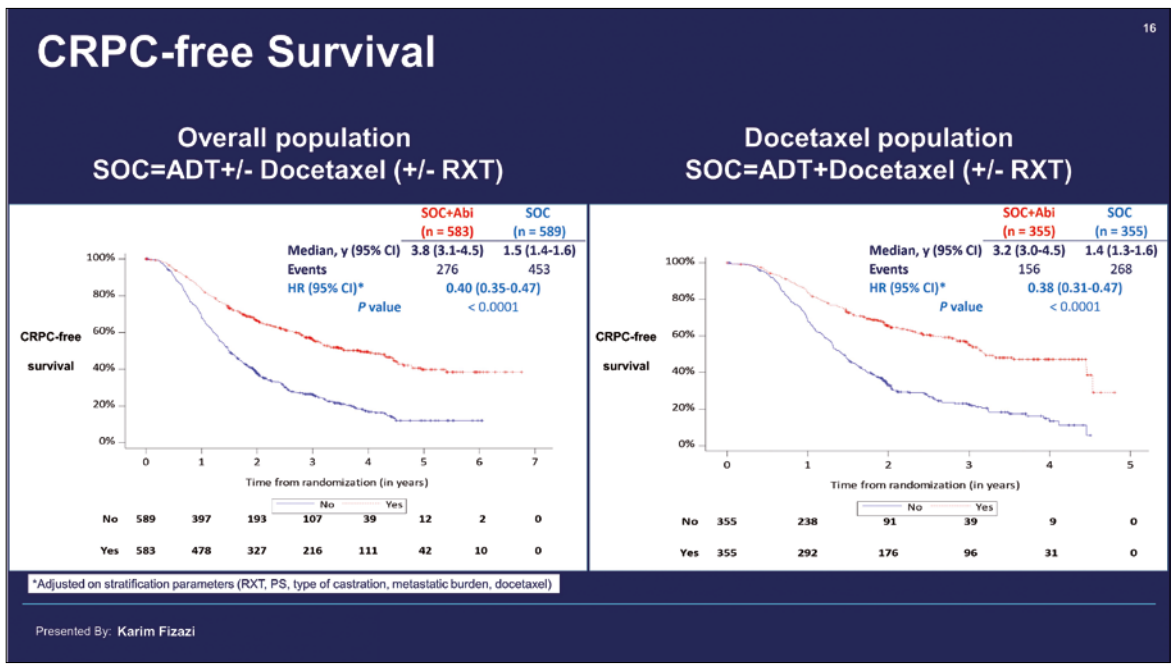
Quelle: LBA5: Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for patients with renal cell carcinoma: Randomized, double-blind, phase III KEYNOTE-564 study.



Prognoseverbesserung durch Abirateron bei Patienten mit hormonsensitivem de novo metastasierendem Prostatakarzinom (mCSPC): Studie PEACE-1

In der mehrarmigen Phase-III-Studie PEACE-1 wurde mit einen 2x2 factorial design Androgendeprivation (ADT)+/- Docetaxel (Standard of care, SOC) in Kombination mit Abirateron und Strahlentherapie (RXT) bei Patienten mit neu metastasiertem, kastrationssensitivem Prostatakarzinom (mCSPC) geprüft. Die Studie hat zwei koprimäre Studienendpunkte: das radiologische progressionsfreien Überleben (rPFS) sowie das Gesamtüberleben. Von November 2013 bis Dezember 2018 wurden 1173 Patienten, medianes Alter 67 Jahre, eingeschlossen. Davon hatten 57% eine High Volume Disease. Von allen Patienten erhielten als SOC 710 Patienten ADT+Docetaxel und 463 Patienten nur ADT. Der mediane Follow-up war 3.5 Jahre. Erste Ergebnisse bezüglich dieser beiden Arme zeigen nun eine hochsignifikante Verbesserung des rPFS im Studienarm mit Abirateron und bestätigen damit Daten aus den CHAARTED- und LATITUDE-Studien. Der Zusatz von Abirateron zu ADT+Docetaxel verbessert den Krankheitsverlauf (rPFS) der Patienten mit neu diagnostiziertem mCSPC mit einem klinisch relevanten Benefit von 2,5 Jahren (HR: 0.50 (0.40-0.62), p <0.0001). Der Zusatz von Abiraterone zu ADT alleine sowie Abiraterone und ADT+Docetaxel (Gesamte Population) zeigte ein rPFS von 2.2 versus 4.5 Jahre (HR: 0.54 (0.46-0.64), p <0.0001). Die Toxizität im Verum-Arm mit zusätzlich Abiraterone war nur geringfügig erhöht.

Daten zum 2. Studienendpunkt Gesamtüberleben und zur Lebensqualität liegen zwar noch nicht vor, aber ein solch ausgeprägter und klinisch relevanter rPFS Benefit dürfte sich bald als «practice changing» erweisen.



ThC

Quelle: Abstract 5000: A phase 3 trial with a 2x2 factorial design of abiraterone acetate plus prednisone and/or local radiotherapy in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC).

Foto: Copyright SAKK

NSCLC: positive Daten zu Amivantamab, Aumolertinib und Patritumab Deruxtecan

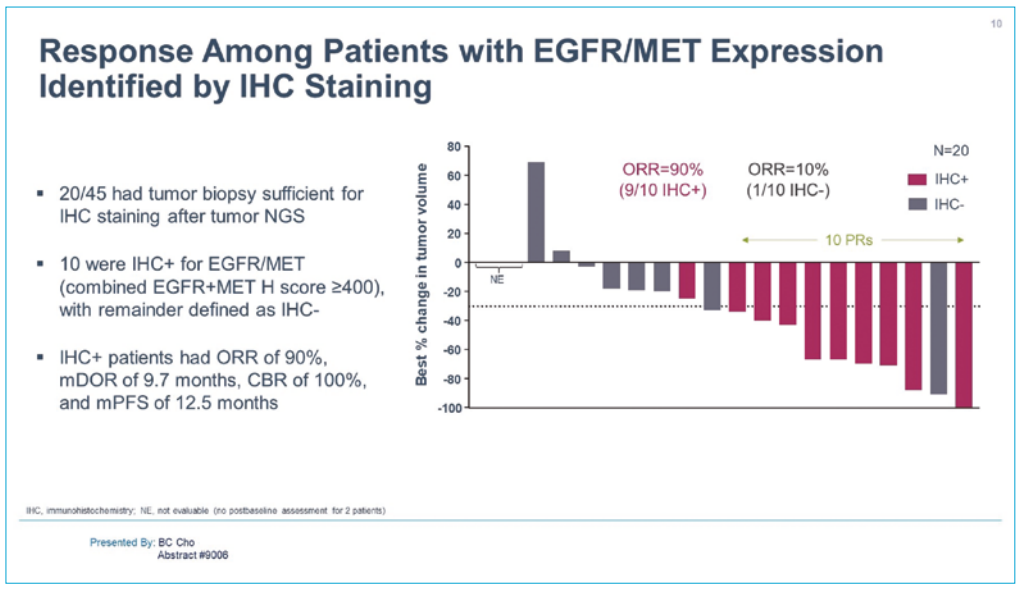
Dass neue Medikamente für spezifische Targets bei NSCLC-Patienten für viele bereits bekannte Subgruppen untersucht werden, die auch in refraktären Situationen noch wirksam sind, ist erfreulich. Dies umso mehr, wenn dies gleich mehrfach zutrifft. Gehen wir in aller Kürze dem Alphabet nach: **Amivantamab (abstract 9006):** Amivantamab, ein EGFR-MET bispezifischer Antikörper, und Lazertinib, ein Tyrosinkinase-Inhibitor der 3. Generation, haben in Kombination sowohl bei therapienaiven als auch bei Osimertinib-rezidivierten Patienten mit EGFR+ NSCLC Wirksamkeit gezeigt. Darüber hinaus wurden sie als mögliche prädiktive Biomarker untersucht.

NSCLC-Patienten mit EGFR-Exon-19-Deletion oder L858R-Mutation, die unter Osimertinib ohne Chemotherapie progredient waren, wurden in die Kombinationskohorte der laufenden CHRYSALIS-Studie (NCT02609776) aufgenommen. Die Patienten erhielten 1050/1400 mg Amivantamab + 240 mg Lazertinib. Osimertinib-Resistenzmutationen oder Amplifikationen in EGFR/MET, die durch Next-Generation-Sequencing (NGS) entweder in der ctDNA oder in der Tumorbiopsie identifiziert wurden – ebenso wie die Immunhistochemie für EGFR- und MET-Expression – wurden als potenzieller Biomarker für das Ansprechen untersucht. Für die 45 Osimertinib-Rezidiv-Patienten war die OR 36% (1 CR, 15PR) und das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) betrug 4,9 Monate. Die genetische Untersuchung identifizierte 17 Biomarker-positive-Patienten, von denen 8 (47%) ansprachen. Von den restlichen 28 Patienten sprachen 8 (29%) an. Von diesen 28 Patienten hatten 18 unbekannte Mechanismen der Osimertinib-Resistenz (8 PR) und bei zehn wurden Nicht-EGFR/MET-Resistenzmechanismen identifiziert (OR 0%). Das mPFS für die Biomarker-positiven und die übrigen Patienten betrug 6,7 Monate.

	Au (N=214)	G (N=215)	Hazard ratio (95% CI)	P-value
Efficacy				
Median PFS (95% CI), mo	19.3 (17.8, 20.8)	9.9 (8.3, 12.6)	0.46 (0.36, 0.60)	<0.0001
Median DoR (95% CI), mo	18.1 (15.2, NA)	8.3 (6.9, 11.1)	0.38 (0.28, 0.51)	<0.0001
Selected AEs, n (%)				
Alanine aminotransferase increased	63 (29.4)	120 (55.8)		
Aspartate aminotransferase increased	64 (29.9)	116 (54.0)		
Rash	50 (23.4)	89 (41.4)		
Diarrhea	35 (16.4)	77 (35.8)		
Creatine phosphokinase increased	76 (35.5)	20 (9.3)		

© 2021 by American Society of Clinical Oncology

Abstract 9013: Randomized phase III trial of aumolertinib (HS-10296, Au) versus gefitinib (G) as first-line treatment of patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) and EGFR exon 19 del or L858R mutations (EGFRm).



Abstract 9006: Amivantamab in combination with lazertinib for the treatment of osimertinib-relapsed, chemotherapy-naïve EGFR mutant (EGFRm) non-small cell lung cancer (NSCLC) and potential biomarkers for response.

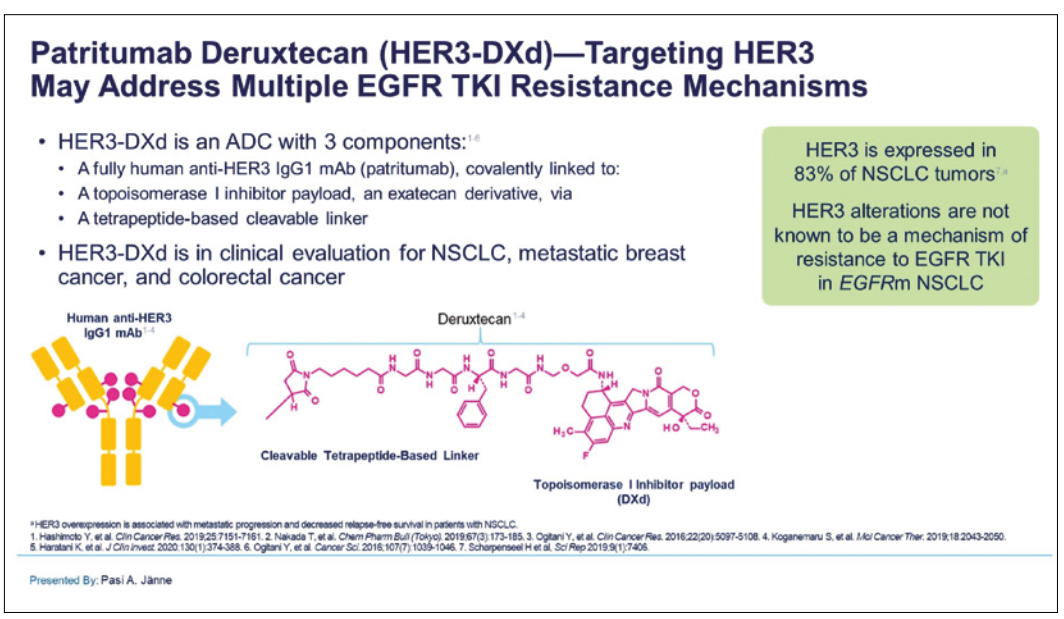
Aulomertinib (abstract 9013)

Aulomertinib ist ein irreversibler EGFR-TK-Inhibitor der 3. Generation, in China entwickelt und zugelassen für Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC mit EGFR T790M, welche progredient sind nach vorangehenden EGFR TKIs. Diese chinesische randomisierte Phase-3-Studie (AENEAS study) verglich Aulomertinib oral 110 mg täglich mit Gefitinib oral 250 mg täglich bei unbehandelten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten 429 Patienten mit NSCLC und EGFR Exon-19-Deletion oder L858R in einer 1:1 Randomisation. Der primäre Endpunkt war das PFS, sekundäre Endpunkte waren OR, DoR und OS. Aulomertinib verlängerte das mediane PFS signifikant auf 19.3 vs 9.9 Monate (HR 0.46, p <0.0001). Auch die DoR war entsprechend signifikant verlängert und die OS-Daten waren noch nicht reif. Auch die Verträglichkeit war im Verumarm besser trotz fast doppelt so langer Behandlung (median 463 vs. 254 Tage, SAEs 4.2% vs. 11.2%). Mit dieser mehr als verdoppelten PFS und einem bis anhin günstigen Sicherheitsprofil ist Aulomertinib nun eine attraktive Option für diese Patienten. Die Resultate einer laufenden Phase-3-Studie im Vergleich zu Osimertinib wird zeigen, wo dieser neue EGFR-TKI der 3.Generation seinen Platz finden wird.

Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd) (abstract 9007)

Patritumab Deruxtecan (HER3-DXd) ist ein neues Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, bestehend aus einem monoklonalen Antikörper gegen HER3, welcher durch einen spaltbaren Linker auf Tetrapeptid-Basis an einen Topoisomerase-1-Inhibitor gebunden ist. HER3 wird in 83% der NSCLC-Tumoren exprimiert. In dieser noch laufenden Phase-1-Studie (NCT03260491) zu HER3-DXd bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem EGFR-mutiertem NSCLC, bei denen eine vorherige EGFR-TKI-Therapie versagt hatte, wurden 57 Patienten eingeschlossen, die median 4 Vorbehandlungen hatten. Die mediane Behandlungsdauer betrug 5,5 Monate und 18 Patienten (32%) waren noch immer unter Therapie.

HER3-DXd 5,6 mg/kg IV wurde alle 3 Wochen verabreicht und der mediane Follow-up betrug 10.2 Monate. Die OR betrug 39% (n=22: 1 CR, 21 PR, und 19 SD) und die Krankheitskontrollrate 72%. Die mediane DoR war 6,9 Monate, das mediane PFS 8,2 Monate. Auch Patienten mit anamnestischen Hirnmetastasen und Platin-Vorbehandlung zeigten eine OR von 37%. Die häufigsten AEs Grad ≥3 waren Thrombozytopenie (30%), Neutropenie (19%) und Müdigkeit (14%). Eine interstitielle Lungenerkrankung wurde bei 4 Patienten (7%; 1 Grad ≥3 [2%]) dokumentiert. In 11% wurde Therapie-assoziiert ein Therapieabbruch festgehalten. Nun läuft eine Phase-2-Studie (HERTHENA-Lung01) mit HER3-DXd bei Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC nach Versagen von EGFR-TKI und platinbasierter Chemotherapie. **ThC**



Quelle: Abstract 9007: Efficacy and safety of patritumab deruxtecan (HER3-DXd) in EGFR inhibitor-resistant, EGFR-mutated (EGFRm) non-small cell lung cancer (NSCLC).

Synovialsarkom

Zelluläre Immuntherapie ist wirksam bei Synovial- und Myxoidem Rundzell-Sarkom

Adaptive zelluläre Immuntherapien mit CAR-T-Zellen sind bei Leukämien und Lymphomen teilweise hochwirksame Therapien mit kurativem Potential. Viele tumorspezifische Antigene sind intrazellulär lokalisiert und sind mit einem CAR-T-Ansatz nicht gezielt angehbar. Dies kann durch die Verwendung von T-Zell-Rezeptoren (TCR) überwunden werden, welche MHC-Peptide erkennen, die von intrazellulären Proteinen abgeleitet sind.

In der Phase-II-Studie SPEARHEAD-1 mit 39 Patienten wurde in einer einarmigen Studie Afamitresgene autoleucel (Afami-cel, früher ADP-A2M4) bei Patienten mit fortgeschrittenem Synovialsarkom und «myxoid/round cell liposarcoma» (MRCLS) geprüft. Afami-cel SPEAR T-Zellen sind gegen MAGE-A4-positive Tumore gerichtet. MAGE-A4 ist stark exprimiert beim Synovialsarkom und MRCLS bei gleichzeitiger Koexpression von HLA-A*02. Eine Phase-I-Studie (CTOS 2020) mit Afami-cel war in dieser Konstellation klar positiv mit klinisch bedeutsamem Ansprechen.

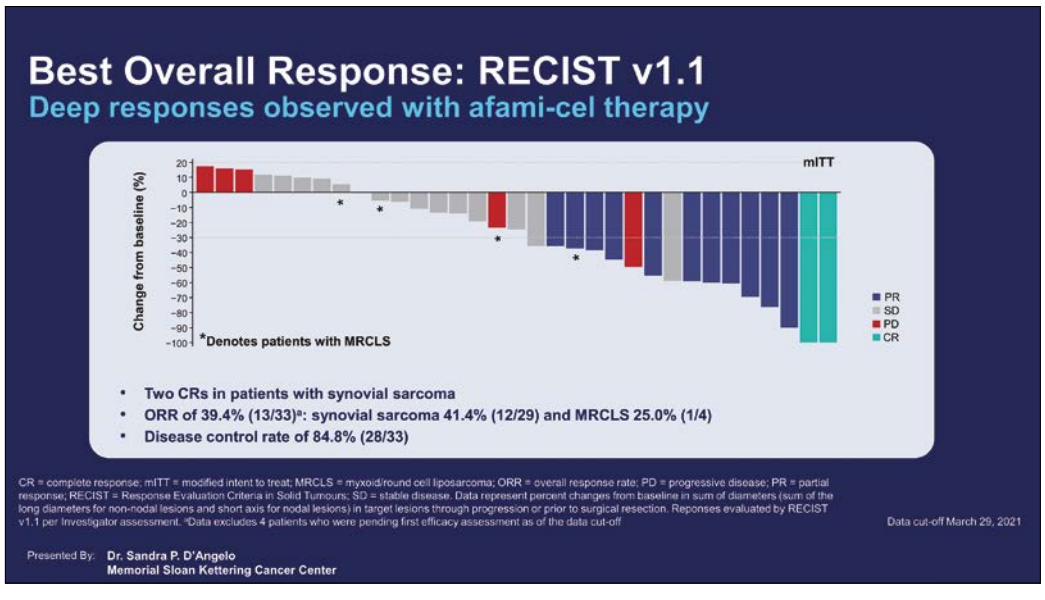
Die 37 Patienten waren zwischen 16-75 Jahre alt, HLA*02-positiv mit MAGE-A4-Expression in ≥ 30% der Tumorzellen, welche ≥ 2+ waren in der Immunohistochemie.

Beim Cut-off 29.3.2021 waren 37 Patienten mit Afami-cel, davon 32 mit Synovialsarkomen, und 5 mit MRCLS behandelt worden. Afami-cel wurden in Dosierungen von 1–10 × 109 transduzierten T-Zellen verabreicht, nach vorangegangener lymphozytenreduzierender Induktion mit Chemotherapie. Der Primäre Endpunkt war die Overall Response Rate (ORR). 33 Patienten konnten bereits für die OR evaluiert werden, bei 4 Patienten war die Evaluation noch zu früh.

Die ORR war 41.4% für Patienten mit Synovialsarkom und 25.0% für MRCLS-Patienten. Eine CR konnte bei 2 Patienten mit Synovialsarkom dokumentiert werden, 10 hatten eine PR und 13 eine stabile Situation SD und 4 einen Tumorprogress PD, d.h. die Krankheitskontrolle war > 80%. Von den 4 Patienten mit MRCLS konnten 1 PR, 2 SD und eine PD dokumentiert werden. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde noch nicht erreicht. Als Nebenwirkungen wurden milde Symptome von einem Zytokine-Freisetzungs-Syndrom festgestellt und auch die hämatologischen Nebenwirkungen waren mild und reversibel. Es ist nun eine Fortsetzung der Studie mit total 90 Patienten geplant: 45 in Kohorte (bereits erreicht) 1 und 45 in Kohorte 2. Genetisch modifizierte T-Zell-Rezeptor-gerichtete Therapien sind neben CAR-T-Zellen eine weitere Option der zellulären Immuntherapien und hier darf eine Zulassung dieser innovativen Therapie in naher Zukunft erwartet werden, da es sich um eine «unmet need»-Situation ohne vergleichbare therapeutische Alternativen handelt.

ThC

Quelle: Abstract Nr. 11504: SPEARHEAD-1: A phase 2 trial of afamitresgene autoleucel (formerly ADP-A2M4) in patients with advanced synovial sarcoma or myxoid/round cell liposarcoma

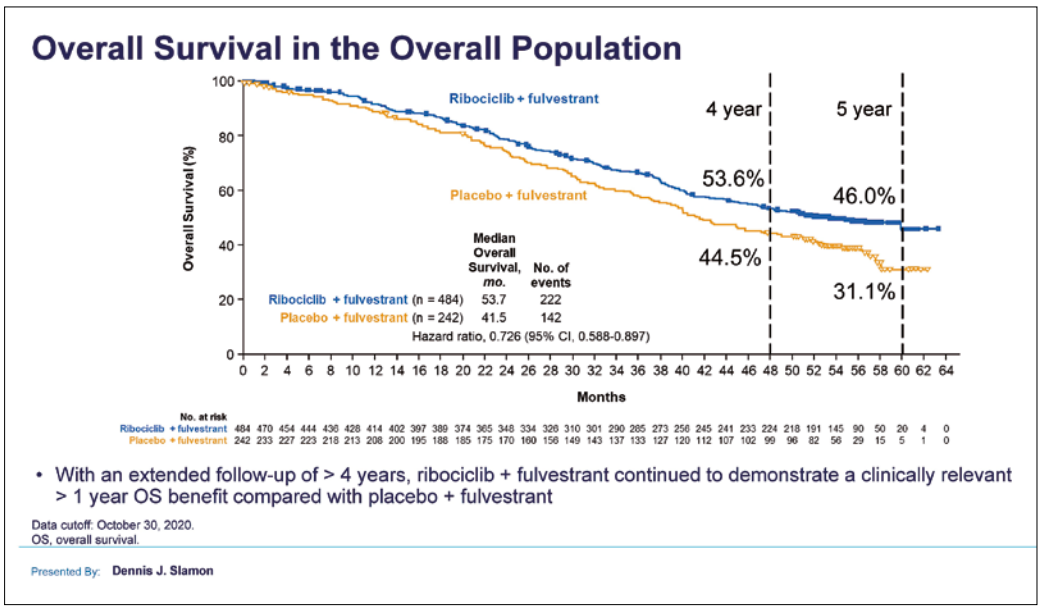


Längeres OS mit Ribociclib bei Patientinnen mit metastasiertem HR+/HER2- Mammakarzinom

In der grossen und bereits im NEJM publizierten positiven Phase-III-Studie MONALEESA-3 wird Ribociclib (Kisqali®), ein zugelassener CDK4/6-Inhibitor, oder Placebo plus Fulvestrant in der Erst- und Zweitlinie bei postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem HR+/HER2- Mammakarzinom, die nicht für eine kurative Therapie infrage kamen und noch keine Therapie für eine fortgeschrittene Erkrankung (Lokalrezidiv oder Metastasen) erhalten hatten, untersucht. Die Therapie erfolgte 2:1 randomisiert mit Ribociclib (600 mg oral einmal täglich, n = 484) oder Placebo (n=242) an 21 aufeinanderfolgenden Tagen mit 7 Tagen Therapiepause pro 28-tägigem Zyklus. Alle Patientinnen erhielten Fulvestrant in einer Dosis von 500 mg i.m. an Tag 1 jedes Zyklus und im ersten Zyklus auch am Tag 15.

Hier wird nun der Follow-up nach 56,3 Monaten präsentiert: die mediane OS-Rate in der Gesamtpopulation mit Ribociclib betrug 53,7 Monate, in der Placebo-Gruppe 41,5 Monate. Damit war das Mortalitätsrisiko mit Ribociclib um 27,3% verringert (HR 0,726; 95% KI 0,588–0,897. Die 4-Jahresüberlebensrate lag mit Ribociclib bei 53,6%, mit Placebo bei 44,5%. Die 5-Jahresüberlebensraten waren 46,0% in der Verumgruppe und 31,1% in der Placebogruppe.

Die OS-Resultate in der ersten Linie, d.h. bei neu aufgetretenem fortgeschrittenem Mammakarzinom oder einem Rezidiv mehr als 12 Monate nach einer neo(adjuvanten) endokrinen Therapie eines frühen Mammakarzinoms, ergaben ebenfalls einen klaren Vorteil für Ribociclib (medianes OS nicht erreicht vs. 51,8 Monate in der Placebo-Gruppe; HR 0,640; 95% KI 0,464–0,883). Ein OS-Vorteil fand sich in vielen Subgruppen, auch bei Patientinnen mit Leber- oder Lungenmetastasen, drei und mehr Metastasenlokalisationen und einer klinischen endokrinen Resistenz. Eine Chemotherapie musste bei Patientinnen im Ribociclib-Arm im Median erst etwa 20 Monate später eingesetzt werden als im Placebo-Arm. Die mediane Zeit bis zur nächsten Chemotherapie lag mit Ribociclib plus Fulvestrant bei 48, mit Placebo plus Fulvestrant bei 28,8 Monate (HR 0,704; 95% KI 0,566–0,876). Das PFS 2 (von der Randomisierung bis zum zweiten Progress) betrug im Median 37,4 Monate, während es im Placebo-Arm bei 28,1 Monaten lag (HR 0,693; 95% KI 0,570–0,844). Bei Patienten mit Erstlinientherapie war dieser Vorteil noch ausgeprägter (HR 0,63; 95% KI 0,47–0,84). Dabei war der Vorteil unabhängig von der Art der Folgetherapie von Ribociclib plus Fulvestrant. Bezüglich Toxizität gab es keine neuen Sicherheitssignale. Somit wird ein klinisch bedeutsamer Überlebensvorteil nach 5 Jahren von einem Jahr auch in der Erstlinientherapie mit Ribociclib nach >4 Jahren Follow-up bestätigt und scheint sich weiter zu vergrössern.



ThC

Quelle: Abstract 1001: Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant (FUL), ribociclib (RIB).

Foto: Copyright SAKK

Foto: Copyright SAKK

Foto: Copyright SAKK

Fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom

Kombination Nivolumab plus Ipilimumab ist alleiniger Chemotherapie überlegen

Der bisherige Standard in der First line bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom ist die Chemotherapie. Im Rahmen der CheckMate-648-Studie wurde die Kombination Nivolumab + Chemotherapie mit der Kombination Nivolumab + Ipilimumab und der alleinigen Chemotherapie verglichen.

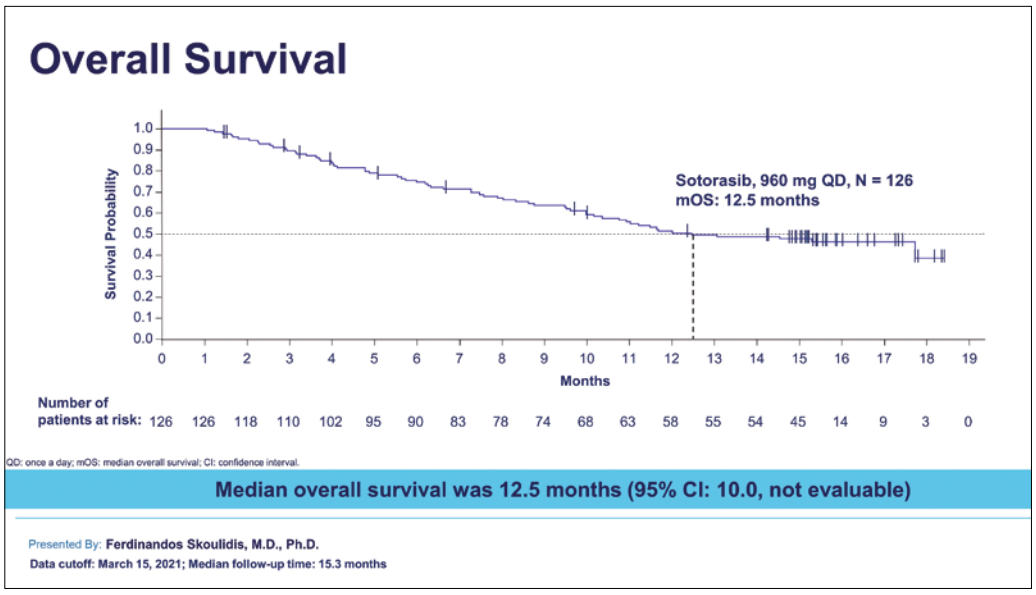
Das Ösophaguskarzinom ist einer der häufigsten zum Tode führenden Tumore. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei 25%. Eingeschlossen in diese Phase-III-Studie wurden 970 Patienten mit einem nicht-vorbehandelten, nicht resezierbaren, fortgeschrittenen, rezidivierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und zwar unabhängig von dem PD-L1-Status. Sie erhielten randomisiert Nivolumab + Fluorouracil + Cisplatin oder Nivolumab + Ipilimumab oder Chemotherapie allein. Als Endpunkte wurden das OS und das PFS festgelegt. Das Mindest-Follow up betrug 13 Monate.
Sowohl die Kombination Nivolumab + Chemotherapie als auch die Kombination Nivolumab + Ipilimumab waren bei Patienten mit einem PD-L1 ≥ 1% der alleinigen Chemotherapie überlegen (OS: 15,4 vs. 13,7 vs. 9,1 Monate). Aber auch bei Auswertung aller Studien-Patienten zeigte sich ein Benefit in den beiden Studienarmen mit Nivolumab (OS: 13,2 vs. 12,8 vs. 10,7 Monate). Die Ergebnisse waren statistisch signifikant. Auch das PFS wurde durch die Gabe von Nivolumab zusätzlich zur Chemotherapie bei Patienten mit PD-L1 ≥ 1% verbessert und zwar um 35%. Dagegen fand sich beim PFS kein signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab + Ipilimumab im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie. Die ORR betrug 53% bei Nivo + Chemo vs. 35% bei Nivo + Ipi vs. 27% bei Chemo.
Zusammenfassend kann man sagen, dass sowohl die Kombination Nivo + Chemo als auch die Kombination Nivo + Ipi der alleinigen Chemo signifikant überlegen ist. Mit der Kombination Nivo + Ipi steht jetzt erstmals auch eine Chemotherapie-freie Behandlungsoption zur Verfügung.

PS

ASCO 2021, #LBA4001

Sotorasib als erste Therapie bei KRAS-G12C-mutiertem Lungenkarzinom

Mutationen der RAS-Proteinfamilie lassen sich bei gut 30% aller Malignome nachweisen und Inhibitoren dieses Pathways haben somit ein grosses Potential, waren aber bisher immer erfolglos und galten als «undrugable». Am häufigsten betreffen diese Mutationen KRAS, und die Punktmutation KRAS-G12C. Diese ist funktional eine Treibermutation für 10-15 % der nichtkleinzelligen Lungenkarzinome. Mit Sotorasib liegt ein erster spezifischer direkter KRAS- G12C-Inhibitor vor. Dieser wurde untersucht in der Phase-2-Studie CodeBreaK 100 und hat es gleichzeitig zum ASCO 2021 ins NEJM geschafft. Dies lässt die Erwartungen hochschnellen, dass nun KRAS endlich therapeutisch beeinflussbar ist und, neben NSCLC, auch für Kolorektale Malignome und andere Malignome zur Anwendung kommen könnte, wie von der positiven Phase-1-Studie bereits erwartet werden konnte.
So wurde nun eine unkontrollierte Phase-2-Studie bei 126 Patienten mit KRAS p.G12C-mutiertem fortgeschrittenem NSCLC, welche mit Standard-Therapien vorbehandelt wurden, durchgeführt. Dies mit einer täglichen oralen Dosis von Sotorasib 960 mg. Der primäre Endpunkt war die Overall Ansprechrate (OR). Sekundär wurde die Dauer des Ansprechens (DOR) und der Krankheitskontrolle (DC), das PFS, OS und die Sicherheit evaluiert. Auch wurden «exploratory biomarkers» als mögliche Prädiktoren für das Ansprechen evaluiert. 124 Patienten konnten ausgewertet werden: ein Ansprechen fand sich bei 46/124 Patienten (37.1%; 95% KI, 28.6- 46.2), mit 4 CRs (3.2%) und 42 PRs (33.9%). Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 11.1 Monate, Krankheitskontrolle in 100/124 Patienten (80.6%; 95% CI, 72.6-87.2). Das mediane PFS war 6.8 Monate (95% CI, 5.1-8.2), und das mediane OS war 12.5 Monate. Therapie-assoziierte Nebenwirkungen wurden in 88/126 aller Patienten (69.8%), mit Grad 3 bei 25 (19.8%) bez. Grad 4 bei einem Patienten (0.8%) registriert, ohne neue Sicherheitssignale. Als Hauptnebenwirkungen wurden milde, gastrointestinale und lebertoxische Effekte angegeben. Ein Ansprechen fand sich in verschiedenen Subgruppen (PD-L1 Expression, TMB, und begleitenden Mutationen von STK11, KEAP1, oder TP53).



Somit liegt erstmals eine positive Phase 2 mit einem KRAS-Inhibitor in dieser Subpopulation mit KRAS p.G12C-mutiertem fortgeschrittenem und vorbehandeltem NSCLC vor und nun werden weitere Entitäten folgen, allen voran Patienten mit kolorektalem Karzinom.

ThC

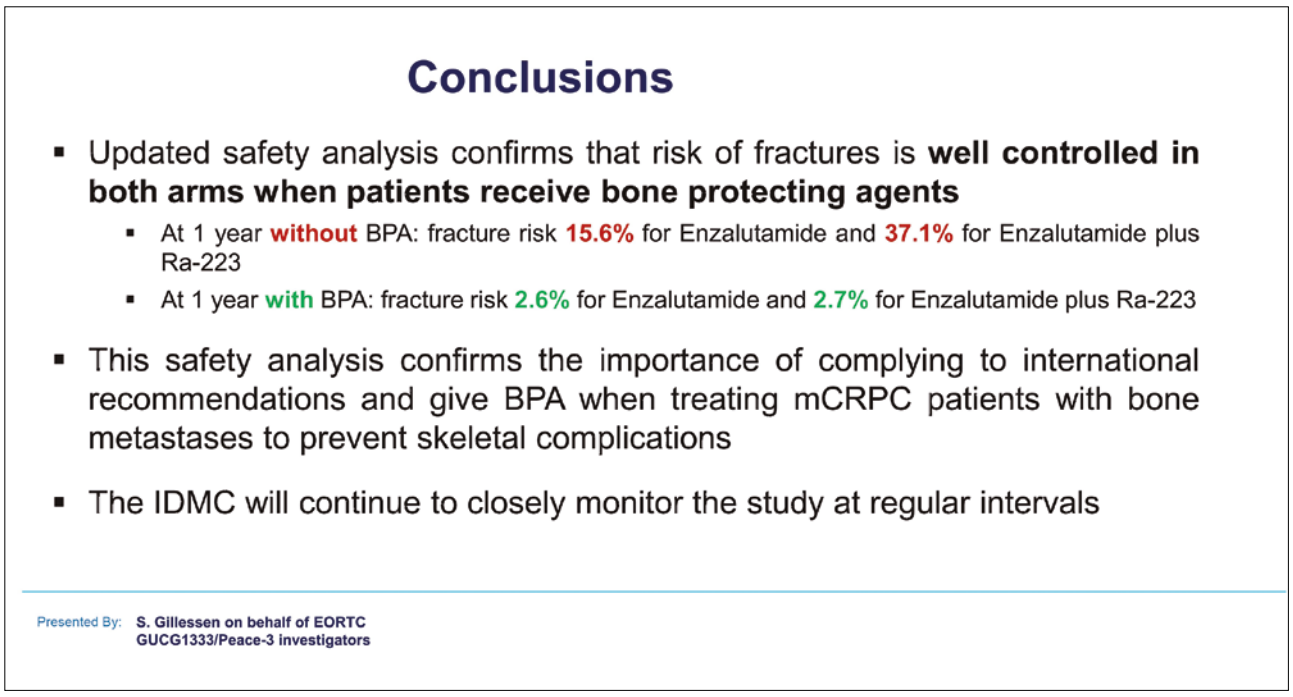
Quelle: Abstract 9003: Overall survival and exploratory subgroup analyses from the phase 2 CodeBreaK 100 trial evaluating sotorasib in pretreated KRAS p.G12C mutated non-small cell lung cancer.

Knochenprotektion bei Behandlung von Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom zwingend notwendig

In der PEACE-III-Studie (Phase 3 EORTC-1333-GUCG/PEACE-III), vorgestellt von **Prof. Dr. med. Silke Gillessen,** Bellinzona wurden Patienten mit knochenmetastasierendem hormonrefraktärem Prostatakarzinom 1:1 randomisiert zu Enzalutamid (160 mg täglich) + Radium-223 (alle 4 Wochen für 6 Zyklen) oder Enzalutamid alleine. Dabei zeigte sich früh, dass sehr viele Knochenfrakturen speziell im Arm mit zusätzlich Radium-223, aber auch im Enzalutamid-alleine-Arm auftraten. Deswegen entschied das Data Monitoring Committee mit einem «Urgent Safety Letter», dass ab sofort bei allen Patienten knochenprotektive Medikamente wie Denosumab oder Bisphosphonate eingesetzt werden müssen. Die Wirkung dieser Massnahme für die Knochengesundheit nach einem Jahr Behandlung mit Denosumab oder Bisphosphonat war äusserst effektiv: für die Enzalutamid-alleine-Gruppe war die Reduktion der Knochenfrakturen von 15.6% auf 2.7% gesunken, für die Gruppe Enzalutamid + Radium-223 von 37,1% auf 2.7%! Somit ist klar, dass diese einfache Massnahme zum Erhalt der Knochengesundheit hocheffektiv ist und trotz der nicht sehr grossen Fallzahl in dieser Analyse, aber mit eindrücklichem Effekt in der Praxis, zwingend umgesetzt werden muss. Diese Empfehlung wurde bereits in die wichtigsten Guidelines wie NCCN, ESMO und EUA aufgenommen.

ThC

Quelle: Abstract 5002: Phase 3 EORTC-1333-GUCG/PEACE-III trial (NCT02194842): Patients randomized 1:1 to either enzalutamide (160 mg daily plus radium-223 every 4 weeks for 6 cycles) or enzalutamide alone.



Fortgeschrittenes malignes Melanom

Kombination Relatlimab plus Nivo ist Nivo-Monotherapie überlegen

Relatlimab ist ein gegen den Checkpoint LAG-3 gerichteter monoklonaler Antikörper. Im Rahmen der RELATIVITY-047-Studie wurde die Kombination von Relatlimab plus Nivolumab in einer fixen Einzelinfusion gegeben mit einer Nivolumab-Monotherapie bei Patienten mit einem bisher unbehandelten, nicht resezierbaren oder metastasierten fortgeschrittenen malignem Melanom verglichen.

LAG-3 (Lymphozyte activation gen 3) ist ein neuer Angriffspunkt, genauer gesagt Checkpoint, für eine Immuntherapie. Relatlimab ist der erste spezifisch gegen LAG-3 gerichtete monoklonale Antikörper, also ein neuer Checkpoint-Inhibitor. Bei Nivolumab handelt es sich um einen PD-1-Inhibitor. Angesichts der komplementären Wirkmechanismen hofft man, dass die Kombination beider Wirkstoffe wirksamer ist als eine Nivolumab-Monotherapie. Im Rahmen der Phase 2/3 RELATIVITY-047-Studie wurde die Kombination Rela + Nivo mit der Nivo-Monotherapie verglichen und zwar bei Patienten mit einem fortgeschrittenen nicht resezierbaren bzw. metastasierten malignem Melanom.

Mit der Kombination wurde das mediane PFS von 4,63 auf 10,12 Monate verlängert (HR 0,75; p=0,0055). Der Benefit der Kombination zeigte sich schon sehr früh bei der ersten Kontrolle und blieb über die Zeit konstant und zwar bei allen vordefinierten Subgruppen.

Das Sicherheitsprofil der Kombination war akzeptabel und konsistent mit früheren Daten. UEs Grad 3 und 4 traten bei 18,9% unter der Kombination auf und bei 9,7% unter der Monotherapie mit Nivo. 14,6% mussten unter der Kombination die Therapie unterbrechen im Vergleich zu 9,7% in der Nivo-Gruppe.

PS

ASCO 2021, #9503

Foto: Copyright SAKK

Foto: Copyright SAKK

Fortgeschrittenes malignes Melanom

Auch nach 6,5 Jahren lebt noch jeder zweite Patient unter der Immuntherapie

Im Rahmen der CheckMate-067-Studie wurde bei Patienten mit einem fortgeschrittenen malignen Melanom die Kombination der beiden Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab plus Ipilimumab mit der Nivo- und Ipi-Monotherapie verglichen. Dabei erwies sich die Kombination als eindeutig überlegen. Jetzt wurden die Ergebnisse nach einem Follow up von 6,5 Jahren präsentiert.

Das mediane Überleben nach dieser Zeit lag unter der Kombination bei 72,1 Monaten im Vergleich zu 36,9 Monaten unter Nivo und 19,9 Monaten unter Ipi. Das PFS betrug nach dieser langen Zeit bei der Kombination 34%, bei Nivo 29% und bei Ipi bei 7%. Die PFS-Dauer betrug 11,5 Monate bzw. 6,9 Monate bzw. 2,9 Monate. 49% der Patienten lebten nach 6,5 Jahren noch. 77% der Patienten mit der Kombination, 69% mit Nivo und 43% mit Ipi waren Therapie-frei und benötigten keine Folgetherapie.

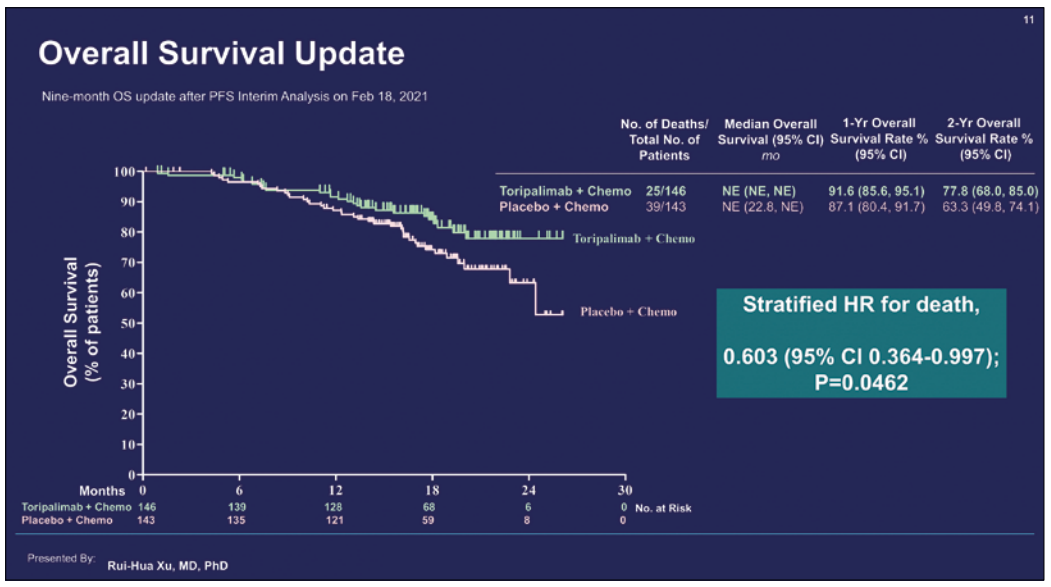
Der Benefit der Kombination und der Nivo-Monotherapie im Vergleich zu einer Ipi-Monotherapie zeigte sich in allen Subgruppen unabhängig vom BRAF-mut-Status und dem Vorhandensein von Lebermetastasen. Bei Patienten mit einer BRAF-Mutation betrug die OS-Rate 57% unter der Kombination vs. 43% bei Nivo und 25% bei Ipi. Beim BRAF-Wild-Typ waren es 46% vs. 42% vs. 22%. Bei Lebermetastasen waren die OS-Raten 38% vs. 31% vs. 22%. Die Dauer der Therapie ist in der Kombi-Gruppe bzw. Nivo-Gruppe noch nicht erreicht und lag unter Ipi bei 19,2 Monaten. Das Sicherheitsprofil war vergleichbar mit früheren Daten. Fazit der Studie: Auch im Langzeitverlauf ist die Kombination Nivo + Ipi einer Immun-Monotherapie mit Nivo oder Ipi überlegen.

PS

ASCO 2021, #9506

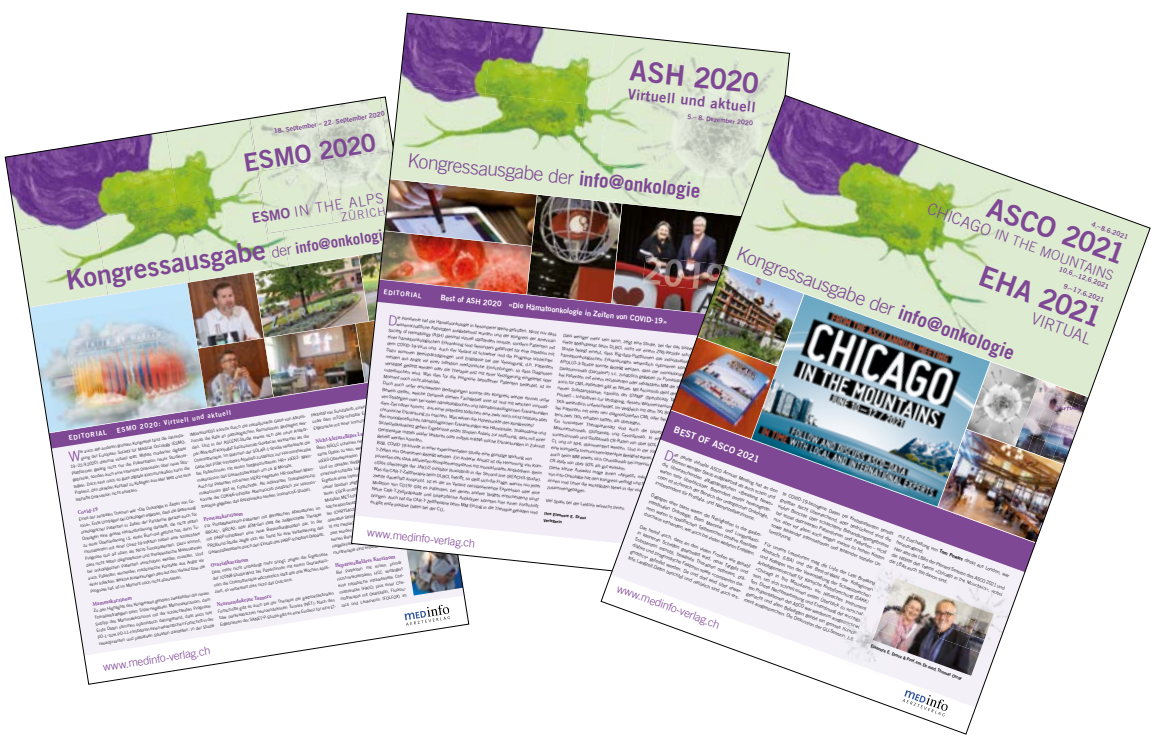
Neue Erstlinientherapie am Horizont für Patienten mit Nasopharynx-Karzinom

In dieser multizentrischen Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie JUPITER-02 wurde die Frage untersucht, ob der anti-PD1-monoklonale Antikörper Toripalimab zur Standard-Chemotherapie mit Cisplatin+Gemzar eine klinisch bedeutsame Wirksamkeit zeigt. Patienten hatten entweder ein bereits metastasiertes Nasopharynxkarzinom oder ein bislang unbehandeltes Rezidiv nach kurativ intendierter Therapie und noch keine Chemotherapie erhalten. 289 Patienten aus China, Taiwan und Singapur wurden in zwei Behandlungsgruppen randomisiert. Alle erhielten Gemcitabin in einer Dosis von 1000 mg an Tag 1 und 8 eines jedes Zyklus und Cisplatin in einer Dosis von 80 mg/m² an Tag 1 eines Zyklus. Die Patienten erhielten entweder zusätzlich Toripalimab in einer Dosis von 240 mg (n = 146) oder im Kontrollarm Placebo (n=143) alle drei Wochen für maximal sechs Zyklen. Primärer Endpunkt der Studie war das PFS nach RECIST-Kriterien. Die Nebenwirkungen (NW) entsprachen dem Muster anderer bekannter PD1-Hemmer: Immunassoziierte unerwünschte Ereignisse traten bei 39,7% der mit Toripalimab behandelten Patienten auf und erreichten bei 7,5% einen Grad ≥3. Insgesamt war die Rate der NW inklusive Grad ≥3 in beiden Studienarmen vergleichbar (89,0% versus 89,5% mit Placebo). In der Verum-Gruppe brachen etwas mehr Patienten als in der Placebo-Gruppe die Therapie wegen NW ab (7,5% vs. 4,9%); Todesfälle wegen NW waren in beiden Gruppen selten (2,7% vs. 2,8%). Die Ansprechrate war 77,4% für den Arm Toripalimab + GC und 66,4% für den Kontrollarm (p = 0,0335). Die mediane Ansprechdauer betrug 10,0 versus 5,7 Monate (HR = 0,50; 95% KI 0,33–0,78). Toripalimab+GC zeigte eine Verlängerung des medianen PFS von 11,7 Monaten gegenüber 8,0 Monaten für den Kontrollarm. Das PFS nach einem Jahr betrug 49,4% versus 27,9% im Placebo-Arm der Studie. Die HR lag bei 0,52 (95% KI 0,36–0,74; p = 0,0003). Der Effekt war unabhängig von der PD-L1-Expression. Die Kaplan-Meier-Kurve des OS zeigte bereits einen Vorteil. Das mediane OS ist zwar in beiden Gruppen noch nicht erreicht, die stratifizierte HR liegt aber im Februar 2021 bereits bei 0,603 (95% KI 0,364–0,997; p = 0,0462). Nach 2 Jahren lebten 77,8% der Patienten im Interventions- und 63,3% der Patienten im Standardarm der Studie. Toripalimab ist in China bereits in der 3. Linie zugelassen und die FDA prüft nun ein beschleunigtes Zulassungsverfahren.



Quelle: LBA2: JUPITER-02: Randomized, double-blind, phase III study of toripalimab or placebo plus gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC).

Die aktuellen Kongresszeitungen vom medinfo Verlag: Als Beilage der Fachzeitschrift info@onkologie



Die Fortbildungszeitschrift in Onkologie

für Onkologen, Hämatologen und Radio-Onkologen sowie alle interessierten Internisten & Hausärzte:

- **Eine Fachzeitschrift, wo sich Onkologen wie auch interessierte Praktiker informieren können. Der medinfo Verlag trifft unsere Fortbildungs-Bedürfnisse perfekt.**
- **Ein guter Mix für den Arzt, der sich schnell und kompetent informieren möchte.**
- **Vom Spezialisten professionell ausgesuchte Fortbildung kurz und prägnant auf den Punkt gebracht.**

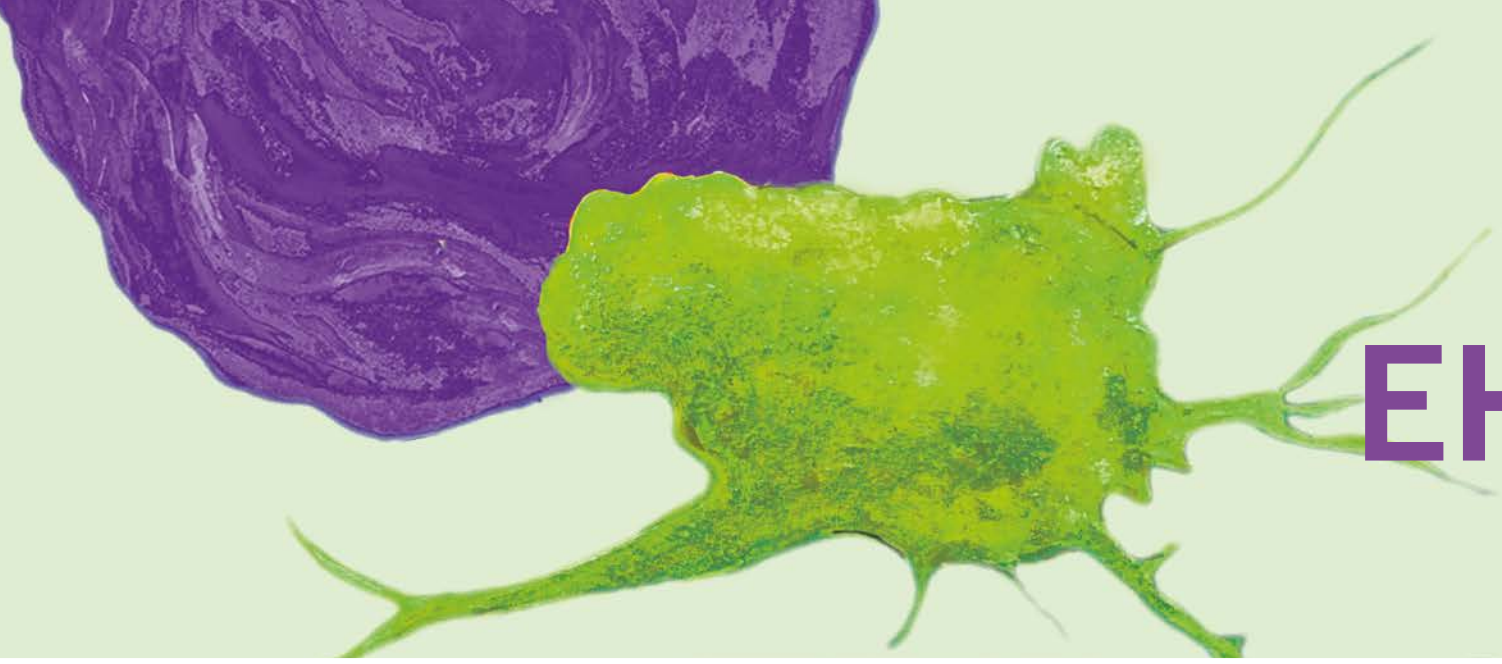
❑ **Ich möchte keine Ausgabe der Zeitschrift «info@onkologie» verpassen und wünsche ein Jahresabonnement (6 Ausgaben/Jahr), zum Preis von Fr. 80.–.**

Bitte senden an: Aerzteverlag **medinfo** AG, Seestr. 141 · 8703 Erlenbach
www.medinfo-verlag.ch, info@medinfo-verlag.ch

Anschrift:

Fachgebiet:

Datum:



9.–17. Juni 2021

EHA 2021
VIRTUAL

BEST OF EHA 2021
EUROPÄISCHER HÄMATOLOGIE-KONGRESS

Editorial

Mit ganzer Kraft voran

Das Motto des 26. Jahreskongresses der European Hematology Association (EHA; 9.-17.6.2021) lautete: For Clinical and Research Excellence. Auch diesmal wurde ein umfassendes Themenspektrum geboten. Dies zeigt, mit welch grosser Dynamik in diesem Fachgebiet Grundlagen- und klinische Forschung vorangetrieben werden. Zu gleich wird erkennbar, dass in der Hämato-Onkologie insbesondere durch die molekulare Genforschung Schritt für Schritt der Weg in eine personalisierte Präzisionsmedizin erfolgreich begangen wird, mit dem Ziel, aus bis vor Kurzem noch unheilbaren, ja tödlichen Erkrankungen chronische zu machen. Das dies gelingen kann, dafür ist die CML das überzeugendste Beispiel.

Was gibt es Neues? Die Hemmung des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs durch den Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKI) Ibrutinib war ein Durchbruch in der Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)/kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (SLL). Eine Weiterentwicklung ist Zanubrutinib, das selektiver und stärker wirkt. In der ALPINE-Studie erwies sich Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib sowohl im Hinblick auf die Wirksamkeit als auch die Sicherheit als überlegen. Eine Zwischenanalyse nach 12 Monaten ergab, dass die Gesamtansprechrate unter Zanubrutinib signifikant höher war als unter Ibrutinib, nämlich 78,3% vs. 62,5%. In ähnlicher Weise waren das PFS und das OS in der Zanubrutinib-Gruppe höher und auch bei der Sicherheit übertraf Zanubrutinib Ibrutinib.

Die Phase-3-Studie ADMIRAL zeigte die Überlegenheit von dem FLT3-Tyrosinkinase-Inhibitor Gilteritinib gegenüber einer Salvage-Chemotherapie bei Patienten mit einer FLT3-mutierten rezidivierten bzw. refraktären akuten myeloischen Leukämie (AML). Jetzt wurden Daten zum Langzeitüberleben, bei der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) und bzgl. Sicherheit über 1 Jahr hinaus vorgestellt. Diese Daten zeigen, dass ein hoher Anteil der mit Gilteritinib behandelten Patienten nach zwei Jahren ohne Rezidiv noch am Leben war und eine HSCT erhalten hatte gefolgt von einer Gilteritinib-Erhaltungstherapie. Letztere war mit einer niedrigen Rezidivrate nach der HSCT im Gilteritinib-Arm assoziiert war. Auch Patienten mit einer TKI-Vortherapie profitieren uneingeschränkt von Gilteritinib.

DESCAR-T ist das nationale französische Register, in dem die Daten von Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie ausgewertet werden. Ziel ist, Daten aus der realen Welt zu sammeln und zwar im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit dieser innovativen Therapie. Erste Analysen von 537 Patienten mit einem diffusen grossszelligen B-Zell-Lymphom zeigen, dass die CAR-T-Zelltherapie im klinischen Alltag angekommen ist und in der realen Welt das hält, was sie in den Zulassungsstudien versprochen hat.

Die Kombination Ibrutinib plus Venetoclax (I+V) vereint komplementäre Wirkmechanismen. Im Rahmen der GLOW-Studie wurde diese Kombination mit einer Chemoimmuntherapie aus Chlorambucil plus Obinutuzumab (Clb+O) verglichen. Die mit I+V behandelten Patienten zeigten ein signifikant verbessertes PFS im Vergleich zu Clb+O. Der Unterschied war über alle vordefinierten Untergruppen hinweg konsistent. Darüber hinaus war die UMRD-Rate (nicht nachweisbare minimale Resterkrankung) sowohl im Knochenmark als auch im peripheren Blut im I+V-Arm 3 Monate nach Ende der Behandlung signifikant höher.

Der mRNA-basierte Impfstoff von Pfizer/BioNTech gegen COVID-19 wird auch für immunsupprimierte Patienten empfohlen. Seine Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten, die sich einer immunologischen Zelltherapie unterziehen, ist aber noch nicht ausreichend untersucht. Deshalb wurde im Rahmen einer prospektiven Studie dieser Frage nachgegangen. Eingeschlossen wurden 79 Patienten, die sich einer allogenen hämatopoetischen Zelltransplantation (HCT) oder einer CAR-T-Zelltherapie unterzogen hatten und mit BNT162b2 geimpft wurden. Insgesamt erwies sich der Impfstoff als gut verträglich und alle unerwünschten Ereignisse klangen innerhalb weniger Tage ab. Bei einem Patienten kam es zu einer sekundären Transplantatabstossung. Doch nur 36% der Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie entwickelten eine humorale Antikörperantwort im Vergleich zu 81% der Patienten mit einer HCT.

Die Phase-3-Studie MAIA untersuchte die Dreier- Kombination Daratumumab plus Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd) im Vergleich mit Rd bei älteren Patienten mit einem neu diagnostizierten Multiplen Myelom, die nicht geeignet waren für eine autologe Stammzelltransplantation. Die primäre Analyse ergab eine 44%ige Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression oder Todes mit D-Rd im Vergleich mit Rd. Jetzt wurden die OS-Daten nach einem Follow-up von fast 5 Jahren (56,2 Monate) präsentiert. Die Zugabe von Daratumumab reduzierte das Mortalitätsrisiko signifikant um 32% mit einer geschätzten 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 66,3% im Vergleich zu 53,1% in der Rd-Gruppe. Dieser Benefit wurde erzielt, obwohl 46% der Patienten im Rd-Arm eine Folgetherapie mit Daratumumab erhielten.

Diese kleine Auswahl von Studien möge Ihnen Appetit machen auf Mehr. Das Redaktionsteam von info@onkologie hat das Kongressgeschehen intensiv verfolgt und das Wichtigste in der vor Ihnen liegenden Zeitung zusammen getragen. Wir wünschen Ihnen viel Spass beim Lesen und einen reichen Gewinn an neuen Erkenntnissen für Ihre tägliche Arbeit.

Dr. med. Peter Stiefelhagen

CLL/SLL

Zanubrutinib ist Ibrutinib überlegen

Die Hemmung des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs durch den Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor (BTKI) Ibrutinib war ein Durchbruch in der Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL)/kleinzelliges lymphozytisches Lymphom (SLL). Eine Weiterentwicklung ist Zanubrutinib, das sich in der ALPINE-Studie im Vergleich zu Ibrutinib sowohl im Hinblick auf die Wirksamkeit als auch die Sicherheit als überlegen erwiesen hat.

Zanubrutinib ist ein BTK-Inhibitor der nächsten Generation. Die Substanz garantiert eine potente und anhaltende Hemmung der BTK. Zugleich werden die Off-Target-Effekte von Inhibitoren der ersten Generation wie Ibrutinib minimiert.
Im Rahmen der ALPINE-Studie wurde Zanubrutinib direkt mit Ibrutinib bei 415 Patienten mit einer refraktären bzw. rezidivierten CLL/SLL verglichen. Eine Zwischenanalyse nach 12 Monaten ergab, dass die Gesamtansprechrate unter Zanubrutinib signifikant höher war als unterIbrutinib, nämlich 78,3% vs. 62,5%. In ähnlicher Weise waren das PFS und das OS in der Zanubrutinib-Gruppe höher und auch bei der Verträglichkeit übertraf Zanubrutinib Ibrutinib.
Die Raten an Vorhofflimmern/Vorhofflattern, grösseren Blutungen und anderen Ereignissen, die zum Abbruch der Therapie führten, und Infektionen ≥ Grad 3 waren niedriger. Nur die Rate an Neutropenien war etwas höher (28,4% vs. 21,7%). Zusammenfassend kann man sagen, dass die selektivere Hemmung der BTK durch Zanubrutinib die Wirksamkeit, aber auch die Sicherheit dieses Therapieprinzips im Vergleich zu Ibrutinib verbessert.

PS

EHA 2021, #LB1900

AML

Auch im Langzeitverlauf ist Gilteritinib der Chemotherapie überlegen

Die Phase-3-Studie ADMIRAL zeigte die Überlegenheit des FLT3-Tyrosinkinase-Inhibitors Gilteritinib gegenüber einer Salvage-Chemotherapie bei Patienten mit einer FLT3-mutierten rezidivierten bzw. refraktären akuten myeloischen Leukämie (AML). Jetzt wurden Daten zum Langzeitüberleben, bzgl. der hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) und der Sicherheit über 1 Jahr hinaus vorgestellt.

Die Analyse erfolgte 2 Jahre nach der Primäranalyse. Dabei wurden die Daten von weiterhin in Remission befindlichen Patienten, von Patienten, die sich einer HSCT unterzogen hatten, und die unerwünschten Ereignisse im Jahr 1 und im Jahr 2 ausgewertet. Nach 2 Jahren waren noch 17% am Leben und 16 Patienten waren noch unter der Gilteritinib-Therapie. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 37,1 Monaten waren noch 26 der 49 lebenden Patienten im Gilteritinib-Arm ohne Rezidiv. 18 dieser 26 Patienten unterzogen sich einer HSCT, wobei 16 eine Erhaltungstherapie mit Gilteritinib nach der HSCT erhielten. 19 der 26 Patienten im Gilteritinib-Arm ohne Rezidiv setzten die Therapie über ein Jahr hinaus fort und blieben in kompletter Remission.
Vom Gesamtkollektiv (371 Patienten) unterzogen sich 22% (83 Patienten) einer HSCT. Die kombinierten CR-Raten vor der HSCT waren in beiden Gruppen vergleichbar (63% unter Gilteritinib vs. 58% unter der Chemotherapie). 63% der transplantierten Patienten im Gilteritinib-Arm erhielten eine Erhaltungs-Dauertherapie mit Gilteritinib. Die kumulativen 24-Monats-Rezidivraten bei mit Gilteritinib behandelten Patienten, die vor der Transplantation eine CR bzw. CRc erreichten, betrugen 20% bzw. 45%. Das mediane Gesamtüberleben nach der HSCT lag in der Gilteritinib-Gruppe be 16,1 Monate vs. 15,2 Monate unter der Chemotherapie.
Die häufigsten UE waren sowohl im Jahr 1 als auch im Jahr 2 eine Erhöhung der Lebertransaminasen. Die Inzidenz aller UE ging im Jahr 2 zurück. Bei einem Patienten trat in Jahr 2 ein nicht-tödlicher Herz-Kreislauf-Stillstand und bei einem Patienten eine ventrikuläre Tachykardie auf.
Insgesamt zeigen diese Daten, dass ein hoher Anteil der mit Gilteritinib behandelten Patienten auch nach zwei Jahren ohne Rezidiv noch am Leben war und eine HSCT erhalten hatte gefolgt von einer Gilteritinib-Erhaltungstherapie. Letztere war mit einer niedrigen Rezidivrate nach der HSCT im Gilteritinib-Arm assoziiert. Das Sicherheitsprofil war auch nach 2 Jahren stabil.

PS

EHA 2021; # EP438

HARMONY Alliance

Neue molekulare Erkenntnisse bei CLL

Das individuelle Genmuster bei CLL-Patienten erlaubt eine bessere Einschätzung des Verlaufs bzw. der Prognose und ist ein wichtiger Schritt in Richtung einer Individualisierung der Therapie.

Der klinische Verlauf der CLL ist sehr variabel. Einige Patienten benötigen niemals eine Therapie, doch die meisten werden im weiteren Krankheitsverlauf behandlungsbedürftig. Auch aus genomischer Sicht ist die Erkrankung sehr heterogen, wobei das Mutationsmuster sowohl bei der Wahl der Medikamente als auch für Prognose entscheidend ist. Bestimmte Genmutationen finden sich bei mehr als 10% der Patienten während Hunderte anderer Genmutationen nur sehr selten auftreten.
Um belastbare Erkenntnisse über die Rolle dieser Mutationen für die Therapie und den Krankheitsverlauf zu gewinnen, wurde die HARMONY Big Data Plattform geschaffen. Im Rahmen dieses Forschungsprojekts wurden Zentren in ganz Europa gebeten, die zehn am häufigsten mutierten Gene bei ihren CLL-Patienten zu sequenzieren. Zwischenzeitlich liegen die Ergebnisse von mehr als 4.600 Patienten vor. Analysiert wird nicht nur die Häufigkeit der verschiedenen Mutationen sondern auch die Assoziation des Genmusters mit der Zeit bis zur ersten Behandlung. Die Ergebnisse geben den Ärzten die Möglichkeit, beim individuellen Patienten prognostische Aussagen über den Verlauf der Erkrankung machen zu können. Darüberhinaus ist die Genanalyse ein wichtiger Schritt in Richtung individualisierter Therapie. In einer Studie bei 13.808 CLL-Patienten wurden der prädiktive Wert der Genanalyse und die Therapie im Hinblick auf das Auftreten anderer hämatologischer Malignome wie MDS oder AML untersucht. Erhöht ist dieses Risiko bei Patienten mit einer FCR-Therapie. Im Gegensatz dazu scheint die Entstehung von soliden Tumoren nicht durch die Art der Therapie beeinflusst zu werden.

PS

EHA 2021, #S143, #EP631

Immunthrombozytopenie

Patienten profitieren von frühem Romiplostim-Einsatz

Mit der Zulassungserweiterung von Romiplostim (Nplate®) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit primärer Immunthrombozytopenie (ITP), die gegenüber anderen Therapien refraktär sind, ist der Einsatz des Thrombopoetinrezeptor-Agonisten (TPO-RA) auch unmittelbar nach Steroidversagen möglich. Bei einem Amgen-Satellitensymposium im Rahmen des EHA 2021 fokussierte Vickie McDonald vom Royal London Hospital (Vereinigtes Königreich) auf den richtigen Zeitpunkt zum Wechsel der Therapie.

Die Immunthrombozytopenie ist eine seltene, schwere Autoimmunerkrankung, die charakterisiert wird durch die verminderte Bildung von Thrombozyten im Knochenmark und einen beschleunigten Thrombozytenabbau (1). Durch die Thrombozytopenie kommt es zu einer erhöhten Blutungsneigung sowie zu rezidivierenden Blutungskomplikationen und in seltenen Fällen auch zu schwerwiegenden Blutungen.

ASH empfiehlt kurze Dauer der Steroidgabe

Die Indikation für eine Therapie der ITP wird anhand der Schwere der Erkrankung und individueller Faktoren entschieden (2). In der Erstlinie werden üblicherweise Steroide und gegebenenfalls, bei Notwendigkeit eines raschen Thrombozytenanstiegs, Immunglobuline eingesetzt (3). Die Splenektomie wird in der Regel nicht mehr praktiziert und ist von den Patienten bei vorhandenen medikamentösen Optionen auch nicht gewünscht, bemerkte McDonald.

Da mit längeren Steroidgaben belastende Nebenwirkungen kumulieren und häufig keine weitere Verbesserung der Remissionsraten erreicht werden, wird heute eine kürzere Therapiedauer von ≤6 Wochen empfohlen. In den Leitlinien der American Society of Hematology (ASH) wird explizit gegen eine Anwendungsdauer >6 Wochen plädiert (3). In einem internationalen Konsensuspapier wird auch bei weiterer Verbesserung der Erkrankung während der Ausschleichzeit das Absetzen der Kortikoide nach 6 bis maximal 8 Wochen gefordert (4). Sprechen Patienten innerhalb von 2 Wochen nicht auf die Erstlinientherapie an, sollten die Steroide innerhalb einer Woche ausgeschlichen und zügig auf eine Zweitlinientherapie umgestellt werden. Dasselbe gilt bei schlechter Verträglichkeit der Erstlinientherapie oder zeitnahem Rezidiv nach vorherigem Ansprechen.

Romiplostim nach unzureichender Kortikosteroidtherapie

In der Zweitlinientherapie ist – mit hoher Evidenz – der Einsatz von Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TPO-RA) indiziert (4). Mit Romiplostim kann mit einer aktuellen Zulassungserweiterung der Einsatz bereits im frühen Erkrankungsverlauf der ITP, unmittelbar nach Steroidversagen, erfolgen. Romiplostim ist für erwachsene Patienten mit primärer ITP indiziert, die unzureichend auf eine Therapie mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen angesprochen haben (5).

Die Zulassungserweiterung für Romiplostim basiert u.a. auf den Daten einer offenen, einarmigen Phase-II-Studie, die 75 erwachsene Patienten mit ITP-Diagnose vor ≤6 Monaten einschloss (6), sowie einer retrospektiven Analyse, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Romiplostim bei insgesamt 1037 erwachsenen ITP-Patienten mit Diagnose vor ≤1 Jahr bzw. >1 Jahr verglichen wurden (7).

Hohe Ansprechrate bei frühem Wechsel auf Romiplostim

Die Ergebnisse der Phase-II-Studie bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Erstlinientherapie bestätigen die Sicherheit und Wirksamkeit von Romiplostim bei Patienten mit früher ITP (5). Die mediane Zeit von der ITP-Diagnose bis zum Studieneinschluss betrug 2,2 Monate.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten Romiplostim für einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten. Innerhalb dieses Behandlungszeitraums wurde ein Thrombozytenansprechen (≥50000/µl) während median 11 Monaten beobachtet. 93% der Patienten sprachen auf die Therapie an. Ein Ansprechen wurde median bereits nach 2,1 Wochen (95% KI 1,1-3,0) festgestellt. Darüber hinaus erreichte ein Drittel der Patienten (32%) im Verlauf der Studie eine therapiefreie Remission und hielt über mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate ohne jegliche ITP-Medikation Thrombozytenwerte von ≥50000/µl aufrecht. Insgesamt vertrugen die Patienten die Romiplostim-Therapie in diesem frühen Erkrankungsstadium gut, neue Sicherheitssignale wurden nicht beobachtet.

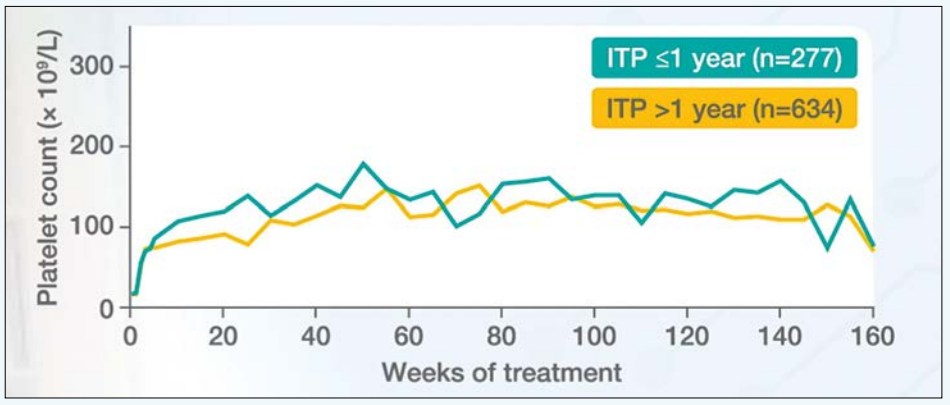


Abb. 1: Mediane Thrombozytenzahl unter Romiplostim-Therapie bei Patienten mit ITP seit ≤1 und >1 Jahr (modifiziert nach (7)).

Retrospektive Analyse bestätigt Wirksamkeit und Sicherheit

Auch die retrospektive Analyse bestätigt die Wirksamkeit und Sicherheit der Romiplostim-Therapie (7). Die Analyse umfasst Daten aus 9 Studien, die zwischen 2002 und 2014 durchgeführt wurden. Eingeschlossen waren 311 Patienten, bei denen die ITP-Diagnose seit ≤1 Jahr bestand, und 726 Patienten mit ITP seit >1 Jahr. Die Patienten hatten kein Ansprechen mehr auf eine Erstlinientherapie gezeigt und wurden in den analysierten Studien entweder mit Romiplostim, Placebo oder einer Standard-Therapie (SOC, Standard of Care) behandelt.

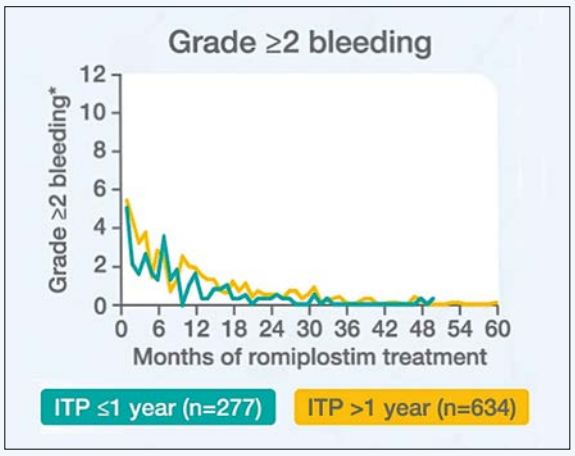


Abb. 2: Blutungen vom Grad ≥2 unter Romiplostim-Therapie bei Patienten mit ITP seit ≤1 und >1 Jahr (modifiziert nach (8)).

Unabhängig von der Erkrankungsdauer wurde unter der Behandlung mit Romiplostim bei den meisten Patienten ein Ansprechen innerhalb von median 2 Wochen gesehen. Die medianen Thrombozytenwerte stiegen schnell an und blieben stabil erhöht (Abb. 1). 74% der Patienten mit ITP ≤1 Jahr und 71% der Patienten mit ITP >1 Jahr zeigten ein Ansprechen in ≥75% der Zeit unter Romiplostim. Im Gegensatz dazu trat ein Ansprechen unter SOC oder Placebo bei 18% (ITP ≤1 Jahr) bzw. 9% (ITP >1 Jahr) der Patienten auf. Auch die Blutungsrate nahm in beiden Studienarmen vergleichbar ab (Abb. 2). Die Verträglichkeit von Romiplostim war dabei vergleichbar zwischen den Subgruppen mit kürzerer bzw. längerer Erkrankungsdauer. Im Vergleich zwischen Romiplostim und den Kontrollmedikationen wurde eine niedrigere Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Blutungsereignissen unter Romiplostim versus SOC oder Placebo gesehen.

Fazit für die Praxis

Mit Romiplostim (Nplate®) ist die Behandlung von Patienten nun bereits im frühen Verlauf der Immunthrombozytopenie (ITP) indiziert. Damit ist der unmittelbare Einsatz von Romiplostim für erwachsene Patienten mit primärer ITP möglich, die unzureichend auf eine Therapie mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen angesprochen haben. Die bisherige, indikationsbedingte Versorgungslücke vom Nicht-Ansprechen oder Versagen der Erstlinientherapie bis zum Einsatz eines TPO-RA besteht durch die Zulassungs-erweiterung von Romiplostim (Nplate®) nicht mehr. Lange, für den Patienten durch Nebenwirkungen belastende Steroidbehandlungen können vermieden werden.

Literatur:

1. Cines DB et al.: Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2002; 346: 995-1008
2. Rodeghiero F et al.: Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: Report from an international working group. Blood 2009; 113: 2386-93
3. Neunert C et al.: American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019; 3: 3829-66
4. Provan D et al.: Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019; 3: 3780-3817
5. Fachinfo Nplate®, Stand: Juni 2021
6. Newland A et al.: Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: Final results from a phase 2 study. Br J Haematol 2016; 172: 262-273
7. Kuter DJ et al.: Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: A subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies. Br J Haematol 2019; 185: 503-513

CH-NPL-0721-00002

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr. Ine Schmale

Redaktion: lic. phil. Regula Patscheider

Quelle: Amgen-Symposium „Improving outcomes in ALL and ITP: Changing the course of disease“, im Rahmen der Jahrestagung der European Hematology Association (EHA), 10. Juni 2021

Inhaltlich verantwortet und finanziert von
AMGEN Switzerland AG, Rotkreuz

© Aerzteverlag medinfo AG, Erlenbach

Remission ist unsere Mission

Nplate® romiplostim

DIE FRÜHE ENTSCHEIDUNG BEI ITP

Nplate® – direkt nach Steroidversagen als einziger TPO-RA zugelassen[1]

- Hohes und schnelles Thrombozytenansprechen (93 % der Patienten, nach median 2.1 Wochen)[◊,#,2]
- Chance auf langanhaltende, therapiefreie Remission (32 % der Patienten)[◊,°,2]
- Anwendung nur einmal wöchentlich – mehr Flexibilität im Alltag[1]

Interessiert an praxisrelevanten Informationen? Melden Sie sich hier an.

ITP = Immunthrombozytopenie; TPO-RA = Thrombopoetinrezeptor-Agonisten. ◊ Bei früher ITP: 6 Monate seit Diagnosestellung. # Thrombozytenwert ≥ 50.000/µl. ° Definiert als die Aufrechterhaltung einer Thrombozytenzahl von ≥ 50 x 10^9/l über mind. 6 Monate ohne jegliche ITP-Therapie. **Referenzen: 1.** Fachinformation Nplate® (Romiplostim), www.swissmedicinfo.ch. **2.** Newland A. et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. British Journal of Haematology, 2016, 172, 262–273. **Kurzfachinformation: Nplate® (Romiplostim):** Peptibody (Fc-Peptid-Fusionsprotein), der als Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist intrazelluläre Transkriptionsprozesse zur Steigerung der Thrombozytenproduktion aktiviert. **Indikation:** Erwachsene: Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit primärer Immunthrombozytopenie (ITP), die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline; siehe Rubriken «Dosierung/Anwendung» und «Klinische Wirksamkeit»). Kinder und Jugendliche: Für die Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Jahr oder älter mit chronischer primärer Immunthrombozytopenie (ITP), die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline; siehe Rubriken «Dosierung/Anwendung» und «Klinische Wirksamkeit»). **Dosierung/Anwendung:** Die Behandlung soll durch eine erfahrene Fachperson überwacht werden. Sollte nur bei Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko infolge ausgeprägter Thrombozytopenie eingesetzt werden. Empfohlene Anfangsdosis bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen: 1 µg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich als subkutane Injektion. Dosisanpassungen zur Erreichung und Aufrechterhaltung einer Thrombozytenzahl von mindestens 50 x 10^9/l gemäss vollständiger Fachinformation. Bei einigen pädiatrischen Patienten erfordert die genaue Dosierung einen zusätzlichen Verdünnungsschritt nach der Rekonstitution. **Kontraindikationen:** Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, einem der Hilfsstoffe oder gegen Proteine, die von E. coli stammen. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Retikulinbildung im Knochenmark und Risiko einer Knochenmarkfibrose, Verstärkung der Thrombozytopenie nach Absetzen von Nplate®, thrombotische / thromboembolische Komplikationen, mangelhaftes oder Verlust des Ansprechens auf Nplate®, Medikationsfehler, maligne Erkrankungen und Progression maligner Erkrankungen, Veränderungen in den Parametern roter und weisser Blutzellen, Leberinsuffizienz. **Interaktionen:** Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt. **Unerwünschte Wirkungen:** Erwachsene: Sehr häufig: Überempfindlichkeit, Kopfschmerzen. Häufig: Anämie, Knochenmarkstörung, Thrombozytopenie, Angioödem, Übelkeit, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Konstipation, Dyspepsie, Fatigue, periphere Ödeme, Influenza-ähnliche Erkrankung, Schmerzen, Asthenie, Pyrexie, Schüttelfrost, Reaktion an der Injektionsstelle, Kontusion, Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen, Knochenschmerzen, Schwindel, Migräne, Parästhesie, Schlaflosigkeit, Lungenembolie, Pruritus, Ekchymose, Hautausschlag, Rötungen. Zusätzlich bei Patienten mit ITP ≤ 12 Monate: Sinusitis und Bronchitis. Kinder und Jugendliche: Sehr häufig: Fieber, Infektion der oberen Atemwege, Rhinitis, Kontusion, Husten, Schmerzen im Oropharynx, Ausschlag. Häufig: Anämie, Knochenmarkstörung, Thrombozytopenie, periphere Schwellung, Pharyngitis, Konjunktivitis, Ohreninfektion, Gastroenteritis, Sinusitis, Purpura, Urtikaria. **Packungen:** 1 Durchstechflasche enthält eine entnehmbare Menge von 250 µg bzw. 500 µg Romiplostim mit Lösungsmittel und steriler Spritze. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. **Verkaufskategorie:** A. **Zulassungsinhaberin:** Amgen Switzerland AG, Risch; Domizil: 6343 Rotkreuz. Nplate-0521

AMGEN®

Amgen Switzerland AG
Suurstoffi 22, CH-6343 Rotkreuz

© 2021 AMGEN. Rotkreuz, Switzerland.
Alle Rechte vorbehalten.

CH-NPL-0521-00005

Chronische Lymphatische Leukämie (CLL)

Update zur Erstlinientherapie: Langzeit- und Real-World-Daten

Das Ziel, klassische Chemotherapien durch verträglichere, chemotherapiefreie Ansätze zu ersetzen, ist durch die Entwicklung neuer, zielgerichteter Substanzen in greifbare Nähe gerückt. Zur CLL wurden unter anderem Langzeit- und Real-World-Daten zur Kombinationsbehandlung mit dem BCL-2-Inhibitor Venetoclax und Anti-CD20-Antikörpern präsentiert.

Das anti-apoptotische B-Zell-Lymphom-2-Protein (BCL-2) ist bei CLL häufig überexprimiert und sichert dadurch das Überleben der Krebszellen. Durch den hochselektiven BCL-2-Inhibitor Venetoclax wird das Gleichgewicht zwischen pro- und anti-apoptotischen Faktoren wiederhergestellt und der Zelltod ausgelöst. Die Kombination mit den Anti-CD20-Antikörpern Rituximab (1. Generation) und Obinutuzumab (2. Generation), welche dem körpereigenen Immunsystem ermöglichen, B-Zellen zu erkennen und zu eliminieren, führt zu einem dauerhaften und tiefen Ansprechen bei CLL-Patienten.

CLL 14: 4-Jahres Update

Die offene Phase-III-CLL 14-Studie vergleicht die Kombinationsbehandlungen aus Venetoclax-Obinutuzumab (VenO) und Chlorambucil-Obinutuzumab (ClbO) bei 432 zuvor unbehandelten CLL-Patienten mit Begleiterkrankungen. Die Patienten wurden dafür auf eine Behandlung mit zwölf Zyklen Ven oder Clb, gefolgt von sechs Zyklen O, randomisiert. Das 4-Jahres-Update bestätigt die überlegene Wirksamkeit von VenO hinsichtlich PFS, Remissionstiefe und -dauer.
Das PFS (primärer Endpunkt) war unter VenO nach median 52.4 Monaten im Vergleich zur ClbO-Behandlung signifikant verlängert (median nicht erreicht vs. 36.4 Monate, HR 0.33, 95%-KI 0.25-0.45). Die geschätzte PFS-Rate betrug 74.0% unter VenO und 35.4% unter ClbO. Dieser Unterschied war über alle Risikogruppen hinweg konsistent. MRD-Analysen im peripheren Blut zeigten eine tiefere Remission unter VenO: 26.9% der Patienten im VenO-Arm waren auch 30 Monate nach Therapieabschluss MRD-negativ, während dies auf lediglich 3.2% im ClbO-Arm zutraf. Zudem war der Zeitraum bis zur nächsten Behandlung unter VenO gegenüber ClbO signifikant verlängert (81.1% vs. 59%, HR 0.46, 95%-KI 0.32-0.65, p<0.0001). Beim OS ergab sich kein Unterschied (85.4% unter VenO vs. 83.1% unter ClbO, HR 0.85, 95%-KI 0.54-1.35, p=0.49). Eine Analyse genetischer Aberrationen zum 4-Jahres-Follow-Up bestätigte, dass der IGHV-Status und 17p-Deletionen im VenO- und ClbO-Setting prognostisch relevant sind. Es traten keine neuen Sicherheitssignale auf.

Real-World-Daten zur Bestätigung der Wirksamkeit

Die prospektive Beobachtungsstudie VERVE untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Venetoclax-Rituximab (VenR) bei erwachsenen Patienten mit r/r CLL in Deutschland, Österreich und der Schweiz.
Die Analyse von 65 Patienten zeigt, dass VenR in der klinischen Praxis hauptsächlich bei älteren Patienten und in der zweiten Therapielinie verabreicht wird. So waren die Patienten im Median 73 Jahre alt und hatten zuvor median eine Therapielinie erhalten (Spanne 1-10), bei der es sich zumeist um Chemo-Immuntherapie (76%) gefolgt von B-Zell-Rezeptor-Inhibitoren (33%) handelte. Jeweils 26% der Patienten hatten eine 17p-Deletion bzw. eine TP53-Mutation. 41% wiesen einen unmutierten IGHV-Status auf.
Trotz des fortgeschrittenen Alters der Patienten und dem Einschluss genetischer Hochrisikoprofile waren die Ansprechraten hoch: Über die mediane Beobachtungszeit von 254 Tagen wurde das mediane PFS und OS nicht erreicht. Die Zwölf-Monats-Schätzungen liegen bei 88.1% (PFS) und 89.8% (OS) und decken sich mit den Ergebnissen der Phase-III-MURANO-Studie. Die beste Gesamtansprechrate nach zwölf Monaten betrug 78.7% (CR+CRi: 36.1%, PR: 42.6%).
Nebenwirkungen vom Grad 3 und 4 traten bei 46% der Patienten auf. Schwere Nebenwirkungen betrafen 30%. Zum Tumorlysesyndrom kam es bei 12%. Nach zwölf Monaten befanden sich geschätzt 84.7% weiterhin in VenR-Behandlung.

Erhaltungstherapie im MRD-geleiteten Setting

Der Nutzen einer Erhaltungstherapie nach einer Induktion mit VenO ist bisher unerforscht. Laut den aktuellen Ergebnissen der Phase-II-Studie HOVON 139/GIVE, welche eine Ven-Erhaltungstherapie bei FCR-unfitten CLL-Patienten untersucht, erreichte über die Hälfte der Patienten MRD-Negativität.
62 Patienten wurden nach der Induktion mit VenO auf eine MRD-unabhängige Ven-Behandlung von zwölf Zyklen (Arm A) oder auf eine MRD-geleitete Ven-Behandlung (Arm B) randomisiert. Letztere erhielten Ven nur bei detektierter MRD nach der Induktion. Der primäre Endpunkt, welcher als MRD-Negativität und Abwesenheit von Progression nach maximal 24 Ven-Zyklen definiert war, wurde von 53% der Patienten in Arm A und 57% der Patienten in Arm B erreicht.

red.

Al-Sawaf O. et al. Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 4-year follow-up analysis of the randomized CLL14 Study. Abstract #S146 EHA 2021.
Tausch E. et al. Genetic markers and outcome with front line obinutuzumab plus either chlorambucil or venetoclax-updates analysis of the CLL14 trial. Abstact #S144 EHA 2021.
Schwaner I. et al. Safety and effectiveness of venetoclax in combination with rituximab in elderly patients with relapsed/refractory CLL treated under real-life conditions – data from the observational study VeRVe. Abstract #EP638 EHA 2021.
Levin MD et al. MRD-guided of fixed 12 cycles of venetoclax consolidation after venetoclax plus obinutuzumab treatment in first line FCR unfit patients with CLL: primary endpoint analysis of the HOVON 139/GiVe trial. Abstract #S149 EHA 2021.

Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie

Pegcetacoplan zeigt ein dauerhaftes Ansprechen

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene erworbene hämatologische Erkrankung. Die klinische Manifestation ist sehr variabel. Die Erkrankung kann äusserst schwer verlaufen und betrifft überwiegend jüngere Menschen. Leitsymptom ist eine paroxysmale nächtliche oder früh morgens einsetzende Hämoglobinurie. Ursache ist eine erworbene Mutation im PIG-A-Gen in den multipotenten hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks. Das hat zur Folge, dass die Zellmembran keinen Schutzfaktor mehr gegen den Komplementfaktor C5 hat. Dadurch kommt es zu einer hämolytischen Anämie, Thrombophilie und Thrombozytopenie. Ohne eine spezifische Therapie versterben innerhalb von 5 Jahren trotz bestmöglicher supportiver Therapie 20 bis 35% der Patienten.
Bisher stand für die spezifische Therapie neben der Plasmapherese der monoklonale Antikörper Eculizumab zur Verfügung, der an die Komplementkomponente C5 bindet. Dadurch wird deren Spaltung verhindert. Nachteil dieses Antikörpers ist die relativ kurze Halbwertszeit, so dass die Substanz alle zwei Wochen intravenös appliziert werden muss.
Eine neue Therapieoption ist Pegcetacoplan. In der kontrollierten randomisierten PEGASUS-Studie konnte für diese Substanz im Vergleich mit Eculizumab nach 16 Wochen eine überlegene Wirksamkeit dokumentiert werden. Nach Woche 16 traten die Patienten in eine Open-Label-Periode ein, in der alle Patienten mit Pegcetacoplan behandelt wurden.
Eine Auswertung von 77 Patienten nach einer 48-wöchigen Therapie ergab, dass der Hämoglobin-Spiegel bei allen primär mit der Substanz behandelten Patienten erhalten blieb. Patienten, die in Woche 16 von Eculizumab auf Pegcetacoplan umgestellt wurden, zeigten in Woche 48 einen Hämoglobin-Anstieg, der mit dem bei Patienten unter der primären Gabe Pegcetacoplan vergleichbar ist. 75% blieben Transfusions-frei, ein Ergebnis, welches ebenso mit den Ergebnissen der primär mit Pegcetacoplan behandelten Patienten vergleichbar ist. Die Verträglichkeit war gut. Nur bei 6% traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf.
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Patienten mit einem suboptimalen Ansprechen auf Eculizumab einen dauerhaften Benefit haben, wenn sie auf Pegcetacoplan umgestellt werden.

PS

EHA 2021, #S174

POLIVY in r/r DLBCL

NEU zugelassen![1]

ÜBER LEBENS STARK

bei r/r DLBCL[2#]

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

[#] Medianes Gesamtüberleben (mOS): POLIVY®+ BR 12.4 Monate vs. BR 4.7 Monate (HR = 0.42; 95% KI: 0.24 – 0.75; p = 0.002)
BR = Bendamustin + Rituximab; **r/r DLBCL =** refraktäres oder rezidiviertes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

Referenzen:

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

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

POLIVY® (Polatuzumab vedotin). **I:** Polivy ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem/refraktärem diffusem grosszelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) indiziert, die nicht als Kandidaten für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen. **D:** 1.8 mg/kg Polivy i.v. alle 3 Wochen in Kombination mit Bendamustin und Rituximab für 6 Zyklen. **KI:** Überempfindlichkeit auf Polatuzumab vedotin oder einen der Hilfsstoffe. **VM:** Polivy wird mit Myelosuppression, peripherer Neuropathie, Infektionen, progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie, Tumorlysesyndrom und Lebertoxizität in Verbindung gebracht. **UW:** Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (≥ 30%) waren Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Diarrhoe, Übelkeit und periphere Neuropathie. **P:** 1 Durchstechflasche zu 30 mg oder 140 mg Polatuzumab vedotin. Verkaufskategorie A. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der publizierten Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. **Stand:** Juni 2021

06/2021 M-CH-00001301

Roche Pharma (Schweiz) AG
4052 Basel

POLIVY® polatuzumab vedotin

Rezidiviertes/refraktäres diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom

Anhaltender Vorteil der Kombination aus Polatuzumab vedotin, Bendamustin und Rituximab

Patienten mit einem rezidivierten/refraktären diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphom, die nicht für eine Stammzelltransplantation in Frage kommen, haben eine schlechte Prognose (1). Mit dem gegen CD79b-gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab vedotin (Polivy®) steht diesen Patienten seit Juni 2021 eine neue Option zur Verfügung (2). In der zulassungsrelevanten Studie (GO29365) führte die Kombination aus Polatuzumab vedotin mit Bendamustin und Rituximab zu einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben als Bendamustin plus Rituximab (3). Ein Update der Studie, mit einem längeren Follow-up, sowie erste Daten einer zusätzlichen Extensionskohorte bestätigten die Überlegenheit der Dreifachkombination (4).

In etwa 25% der Fälle eines neu-diagnostizierten Non-Hodgkin-Lymphoms handelt es sich um ein diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) (5, 6). Für Patienten, bei denen es nach der heutigen Standard-Erstlinientherapie mit R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin und Prednison) zu einem Rezidiv kommt bzw. die sich als refraktär erweisen, kommt eine konventionelle Salvage-Therapie gefolgt von einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation (ASCT) in Betracht (7). Patienten, die sich aufgrund von Alter oder Komorbiditäten nicht für eine ASCT eignen, die ungenügend auf die Salvage-Chemotherapie ansprechen oder bei denen es nach der ASCT erneut zu einem Rezidiv kommt, weisen mit einem medianen Gesamtüberleben von etwa 6 Monaten eine schlechte Prognose auf (1).

Neue Hoffnung für DLBCL-Patienten ab der zweiten Linie

Seit Juni 2021 ist Polatuzumab vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab von der Swissmedic für rezidivierte/refraktäre (r/r) DLBCL-Patienten zugelassen, die sich nicht für eine ASCT eignen (2). Polatuzumab vedotin ist ein gegen den B-Zell-Rezeptoranteil CD79b gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Polatuzumab vedotin wird in die Zellen internalisiert und gibt dort den Mitosehemmstoff Monomethylauristin E (MMAE) ab. Dies führt zur Abtötung der malignen B-Zellen (8, 9).

Im Rahmen der Phase-Ib/II-Studie (GO29365) wurden Transplantations-ungeeignete Patienten mit einem r/r DLBCL und mindestens einer Vortherapie entweder zu Polatuzumab vedotin in Kombination mit Bendamustin und Rituximab (Pola-BR) oder zu Bendamustin und Rituximab (BR) randomisiert (n = 40 pro Arm) (3). Wie die Studie nach einem medianen Follow-up von 22,3 Monaten zeigte, führte Pola-BR im Vergleich zu BR zu einer signifikant höheren Rate eines kompletten Ansprechens (CR; 40,0% mit Pola-BR vs. 17,5% mit BR, p = 0,026), zu einem signifikant besseren progressionsfreien Überleben (PFS; Median 9,5 vs. 3,7 Monate, HR 0,36; 95% CI 0,21-0.63; p < 0,001) und Gesamtüberleben (OS; Median 12,4 Monate mit Pola-BR vs. 4,7 Monate mit BR; HR 0,42; 95% CI 0,24 – 0,75; p = 0,002).

In Bezug auf die Verträglichkeit zeigte sich bei den mit Pola-BR behandelten Patienten eine höhere Rate an Grad 3 bis 4 Neutropenien (46,2% vs. 33,3%), Anämien (28,2% vs. 17.9%) und Thrombozytopenien (41% vs. 23,1%). Die Rate an Transfusionen sowie Infektionen vom Grad 3 bis 4 war jedoch nicht erhöht. Periphere Neuropathien traten bei 43,6% der Patienten unter Pola-BR und 7,7% der Patienten unter BR auf. Es wurden jedoch keine peripheren Neuropathien vom Grad 3 und 4 registriert.

Anhaltender Nutzen für Pola-BR gezeigt

In einer zusätzlichen, einarmigen Phase-II-Extensionskohorte der GO29365 Studie erhielten alle Patienten (n = 106) eine Behandlung mit Pola-BR. Am ASH 2020 wurden sowohl ein Update zur randomisierten Kohorte (medianes Follow-up 48,9 Monate) als auch bisher unpublizierte Daten der Extensionskohorte (medianes Follow-up 15,2 Monate) präsentiert (4). Dabei zeigte sich, dass der Vorteil von Pola-BR im Vergleich zu BR in der randomisierten Kohorte mit einem 2-Jahres-PFS von 28,4% und einem 2-Jahres-OS von 38,2% weiterhin erhalten war (Abb. 1). Die CR-Rate betrug unter Pola-BR 42,5% (vs. 17,5% unter BR). Die bisher vorliegenden Resultate der Extensionskohorte erwiesen sich insgesamt als konsistent mit den Resultaten der randomisierten Kohorte (vgl. Abb. 1). Subgruppen-Analysen zeigten für die Behandlung mit Pola-BR einen Benefit, der unabhängig von der Anzahl vorheriger Therapielinien und auch unabhängig davon war, ob ein Patient therapierefraktär war (4). Wie erwartet war das Ansprechen jedoch bei denjenigen Patienten am besten, welche Pola-BR als Zweitlinientherapie erhielten sowie bei Patienten, deren Erkrankung nicht refraktär war.

Nicht zuletzt wurden im Follow-up der Phase Ib/II Studie und der Extensionskohorte keine neuen Nebenwirkungen für die Behandlung von r/r DLBCL-Patienten mit Pola-BR festgestellt.

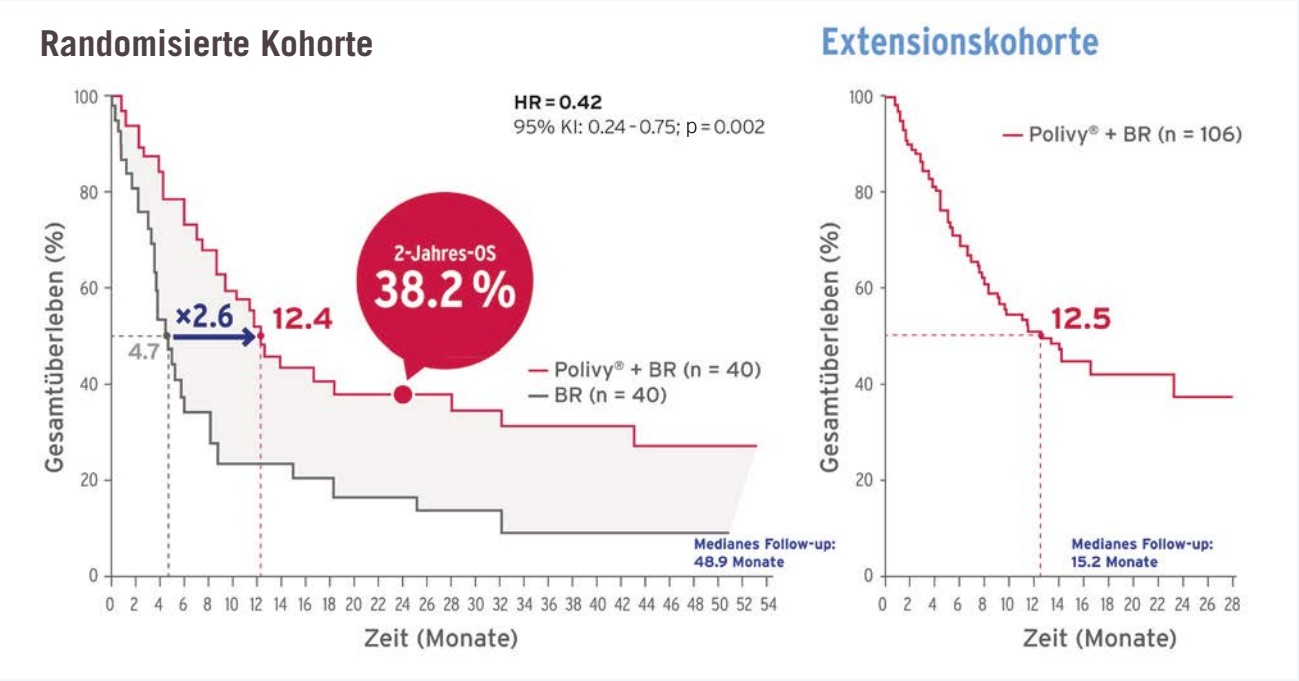


Abb. 1: Studie GO29365: aktuelle Daten zum Gesamtüberleben der randomisierten Kohorte (links) sowie der Extensionskohorte (rechts) (3, 4).

Literatur:

1. Crump M et al: Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: Results from the international SCHOLAR-1 study. Blood 2017;130:1800-1808.
2. Fachinformation Polivy® (Polatuzumab vedotin). www.swissmedicinfo.ch
3. Sehn L et al. Polatuzumab vedotin in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. J Clin Oncol 2020;38:155-165.
4. Sehn L et al. Polatuzumab vedotin Plus Bendamustine and Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma: Updated Results of a Phase Ib/II Randomized Study and Preliminary Results of a Single Arm Extension. Blood 2020;136(Suppl 1), 17-19 (Poster Nr. 3020).
5. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: Clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol 1998;16:2780-2795.
6. Swerdlow SH et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, Volume 2 (rev ed. 4). Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 2017.
7. Lenz G et al. Onkopedia Leitlinie diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom, April 2021. Online unter www.onkopedia.org
8. Dornan D et al. Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma. Blood 2009;114:2721-2729.
9. Pfeifer M et al: Anti-CD22 and anti-CD79B antibody drug conjugates are active in different molecular diffuse large B-cell lymphoma subtypes. Leukemia 2015;29:1578-1586.

08/2021 M-CH-00001347

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr. Therese Schwender

Redaktion: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Mit finanzieller Unterstützung von
Roche Pharma (Schweiz) AG, Basel

© Aerzteverlag medinfo AG, Erlenbach

Fortgeschrittenes follikuläres Lymphom

Obinutuzumab-Kurzinfusion ist sicher und verträglich

In der offenen GAZELLE-Studie erwies sich auch die 90-minütige Infusion mit Obinutuzumab ab Zyklus 2, wie sie bei Rituximab üblich ist, bei Patienten, die die Standardinfusion in Zyklus 1 gut vertragen haben, als wirksam und sicher.

In der GALLIUM-Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem bisher nicht-vorbehandelten fortgeschrittenen follikulären Lymphom (FL) die Kombination Obinutuzumab/Chemotherapie das PFS im Vergleich zur Kombination Rituximab (R)/Chemotherapie verbessert. Obinutuzumab (Gazyvaro®, G) wird bisher als intravenöse Infusion über 3 bis 4 Stunden verabreicht. Eine kürzere Infusionsdauer ab Zyklus 2, wie es bei R üblich ist, würde den Komfort für Patienten und die Effizienz von Infusionseinrichtungen verbessern.
Im Rahmen der prospektiven, offenen, multizentrischen, einarmigen Phase-IV-Studie GAZELLE wurde die Sicherheit der 90-minütigen Infusion ab Zyklus 2 untersucht. In Zyklus 1 erhielten alle Patienten die Standardinfusion. Wenn keine infusionsbedingte Reaktion Grad ≥ 3 auftrat, konnten diese Patienten ab Zyklus 2 die 90-minütige Infusion erhalten. Wenn eine Reaktion Grad 3 auftrat, erhielten die Patienten in Zyklus 2 noch einmal die Standardinfusion, und wenn darunter keine Reaktion ≥ 3 auftrat, konnte ab Zyklus 3 die kürzere Infusionszeit gewählt werden. Bei Patienten mit einer zweiten Reaktionsrate 3/4 wurde G abgesetzt. Der primäre Endpunkt der Studie war die Inzidenz von Grad ≥ Reaktionen beim zweiten Zyklus.
Von den 110 Patienten, bei denen ab Zyklus 2 die 90-minütige Infusion verabreicht wurde, entwickelte keiner im Zyklus 2 eine Reaktion Grad ≥ 3. Bei einem Patienten trat in Zyklus 5 eine Hypertonie auf. Bei keinem der Patienten wurde eine Reaktion Grad 4/5 beobachtet. Insgesamt lag die Rate an kompletten Remissionen bei 67,3% und 19,5% zeigten eine partielle Remission. 5,8% entwickelten unter der Therapie eine Progression.

PS

EHA 2021 #EP807

ATE+OBI+VEN beim r/r indolentem Non-Hodgkin-Lymphom

Triple-Therapie zeigt keine unerwartete Toxizität

Die Therapie des rezidivierten bzw. refraktären indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms (iNHL) bleib eine Herausforderung. Dazu gehören das Follikulär Lymphom (FH) und das Mantelzell-Lymphom (MZL). Atezolizumab (ATE) und Obinutuzumab (OBI) sind monoklonale Antikörper, die jeweils die Erschöpfung der T-Lymphozyten hemmen bzw. die Zytotoxizität von Lymphomzellen induzieren. Venetoclax (VEN) ist ein small molecule und hemmt BCL2. Die Kombination dieser tumorgerichteten Substanzen mit unterschiedlichem Wirkprofil stellt ein attraktives Behandlungskonzept für das r/r iNHL dar.
In einer multizentrischen Phase-2-Studie wurde diese Dreierkombination ATE+OBI+VEN untersucht und zwar im Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit. Die Auswertung von 78 Patienten(FL n=58 und MZL n=20) bei einem medianen Follow-up von 14,5 bzw. 11,9 Monaten ergab eine ORR im PET-Scan beim FL von 53,6%, beim MZL von 66,76%. Davon zeigten 16,7% eine komplette und 50,0% eine partielle Remission. Nur 21,4% der Responder zeigten ein Rezidiv oder eine Progression. Somit dürfte das Therapieansprechen bei der Mehrzahl der Patienten dauerhaft sein. Bei 55 Patienten (70,5%) traten unter der Therapie UE Grad 3+4 auf. Bei einem Patienten musste die Therapie wegen UE abgesetzt werden. Die wichtigsten UE vom Grad 3/4 waren hämatologische Zytopenien, aber nur bei einem Patienten trat eine febrile Neutropenie auf. Somit scheint die Triple-Therapie gut verträglich zu sein ohne unerwartete Toxizität. Die ORR ist mit der anderer innovativer Schemata vergleichbar.

PS

EHA 2021, #S212

AML

Gilteritinib ist auch bei intensiver Vortherapie Chemotherapie überlegen

Die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit des FTL3-Tyrosinkinase-Inhibitors Gilteritinib wurde in der Phase-1/2-CHRYSALIS- und in der Phase-3-ADMIRAL-Studie bei Patienten mit einer FLT3-mutierten r/r AML belegt. Jetzt wurde der Frage nachgegangen, ob eine vorangegangene TKI-Therapie mit Midostaurin oder Sorafenib das Ansprechen und das Überleben in diesen beiden Studien beeinflusst hat.

In der CHRYSALIS-Studie hatten 33 von 145 Patienten (23%) vorher eine TKI-Therapie erhalten. Bei den Raten für eine komplette Remission zeigte sich kein Unterschied: 42% mit TKI-Vortherapie vs. 43% ohne TKI-Vortherapie. Bei den CRc-Raten waren es 53% vs. 44%.
In der ADMIRAL-Studie hatten 13% im Gilteritinib-Arm und 11% im Chemotherapie-Arm vorher ein TKI erhalten. Die CRc-Raten betrugen im Gilteritinib-Arm 48% mit TKI-Vortherapie vs. 55% ohne TKI-Vortherapie, waren also vergleichbar. In der Chemotherapie-Gruppe waren die CRc-Raten insgesamt niedriger, aber in Abhängigkeit von der TKI-Vortherapie nicht unterschiedlich (21% vs. 22%). Der mediane Überlebensvorteil mit Gilteritinib war auch nicht unterschiedlich in Abhängigkeit von einer TKI-Vortherapie. Bei mit einem TKI vorbehandelten Patienten betrug im Vergleich zur Chemotherapie der Überlebensvorteil 6,5 Monate vs. 4,7 Monate ohne Vortherapie. Bei Patienten ohne TKI-Vortherapie lag im Gilteritinib-Arm das mediane OS 9,6 Monaten vs. 6,0 Monate im Chemotherapie-Arm. Das Fazit lautet: Auch Patienten mit einer TKI-Vortherapie profitieren uneingeschränkt von Gilteritinib und die Ansprechraten sind bei entsprechender Vortherapie unter Gilteritinib auch höher als unter der Chemotherapie.

PS

EHA 2021, #EP448

Pfizer/BioNTech Impfstoff

Bei CAR-T-Zelltherapie ist die humorale Impfantwort beeinträchtigt

Der mRNA-basierte Impfstoff von Pfizer/BioNTech gegen COVID-19 wird auch für immunsupprimierte Patienten empfohlen. Seine Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten, die sich einer immunologischen Zelltherapie unterziehen, ist aber noch nicht ausreichend untersucht.

Deshalb wurde im Rahmen einer prospektiven Studie dieser Frage nachgegangen. Eingeschlossen wurden 79 Patienten, die sich einer allogenen hämatopoetischen Zelltransplantation (HCT) oder einer CAR-T-Zelltherapie unterzogen hatten und mit BNT162b2 geimpft wurden. Insgesamt erwies sich der Impfstoff als gut verträglich und alle unerwünschten Ereignisse klangen innerhalb weniger Tage ab. Bei einem Patienten kam es zu einer sekundären Transplantatabstossung. Doch nur 36% der Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie entwickelten eine humorale Antikörperantwort im Vergleich zu 81% der Patienten mit einer HCT. Auch entwickelten Patienten mit einer B-Zell-Aplasie, die den Impfstoff kurz nach der Infusion der Zellen erhalten hatten, seltener Antikörper. Diese Daten sprechen dafür, dass die humorale Antwort bei Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie beeinträchtigt ist im Gegensatz zu Patienten nach einer allogenen HCT, die eine gute Impfantwort zeigen.

PS

EHA 2021, #S285

r/r B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom

Mosunetuzumab plus Polatuzumab Vedotin ist eine vielversprechende Kombination

Mosunetuzumab (M) ist ein humanisierter, bispezifischer IgG1-Antikörper gegen CD20 und CD3. In einer früheren Studie konnte eine vielversprechende Wirksamkeit und Sicherheit dieses Antikörpers als Monotherapie beim rezidivierten bzw. refraktären (r/r) B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom dokumentiert werden. In tierexperimentellen Untersuchungen zeigte die Kombination von M mit dem Anti-CD79b-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin (Pola) eine synergistische Anti-Lymphom-Aktivität. Dies ist die Rationale für eine offene Phase-Ib/II-Studie mit dieser Kombination.

Die Auswertung von bisher 22 Patienten bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9,6 Monaten zeigt ein akzeptables Sicherheitsprofil. Die häufigsten UE waren Neutropenie (45,4%), Müdigkeit, Durchfall, Übelkeit mit jeweils 36,4%. Ein Zytokin-Release-Syndrom (CRS) trat bei 2 Patienten auf, bei beiden Grad 2. 2 Patienten verstarben, einer am plötzlichen Herztod und einer an einer respiratorischen Insuffizienz, beides nicht behandlungsbedingt. Eine Neurotoxizität wurde nicht beobachtet. Die ORR lag bei 68,2% und die Rate an kompletten Remissionen bei 54,5%. Bei Patienten, die bereits eine CAR-T-Zell-Therapie erhalten hatten, betrug das ORR 57,1 % und die Raten an kompletten Remissionen 28,6%.

Zusammenfassend sprechen diese Daten dafür, dass die Kombination M-Pola ein akzeptables Sicherheitsprofil und eine vielversprechende Wirksamkeit bei diesem aggressiven Lymphom hat.

PS

EHA 2021, #S222

Referenz:
1. Spezialitätenliste: www.spezialitaetenliste.ch

FL = Follikuläres Lymphom
CLL = Chronisch Lymphatische Leukämie

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

M-CH-00001109 05/2021

Roche
Roche Pharma (Schweiz) AG
4052 Basel

GAZYVARO®
obinutuzumab

NEUZULASSUNG

Gilteritinib ist jetzt

XOSPATA™

Der erste **Tyrosinkinase-Inhibitor** der zweiten Generation[1] für FLT3m+ R/R AML ist nun in der Schweiz zugelassen.[2]

astellas

Gekürzte Fachinformation XOSPATA™

Z: Filmtabletten zu 40 mg Gilteritinib. **I:** Xospata wird angewendet für die Behandlung von erwachsenen Patienten, die an rezidivierter oder refraktärer akuter myeloider Leukämie (AML) mit FMS-ähnlichen Tyrosinkinase 3 (FLT3)-Mutationen leiden. **D/A:** Die empfohlene Anfangsdosis von Xospata beträgt 120 mg (drei 40 mg Filmtabletten) einmal täglich. Die Behandlung kann fortgesetzt werden bis zu einer Krankheitsprogression oder unzumutbarer Toxizität. Vor Einnahme von Xospata ist bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML mittels validiertem Test zu bestätigen, dass FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3 (FLT3)-Mutationen (interne Tandemduplikation [IDT] oder Tyrosinkinasedomäne) vorliegen. Die Blutchemie, einschliesslich Kreatinphosphokinase, muss vor Einleitung der Behandlung mit Xospata, an Tag 15 von Zyklus 1 und während der Therapiedauer monatlich beurteilt werden. Ein Elektrokardiogramm (EKG) muss vor der Einleitung der Behandlung mit Xospata, an Tag 8 und 15 von Zyklus 1 und vor Beginn der nächsten beiden nachfolgenden Zyklen durchgeführt werden. Das Ansprechen kann verzögert erfolgen. Deswegen sollte ein Weiterführen der Behandlung mit der verordneten Dosierung während 6 Monaten in Betracht gezogen werden, um ausreichend Zeit für ein klinisches Ansprechen einzuplanen. Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse A, B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Gilteritinib wurde nicht bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) untersucht. Bei Patienten mit leichter (CrCL 60- <90 ml/min) oder mittelschwerer (CrCL 30- <60 ml/min) Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es gibt keine klinische Erfahrung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCL <30 ml/min). Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Gilteritinib wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen. Xospata Filmtabletten sind oral einmal täglich mit oder ohne Mahlzeit einzunehmen. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe des Arzneimittels. Anaphylaktische Reaktionen wurden berichtet. **WH/VM:** Bitte entnehmen Sie diese Informationen der publizierten, vollständigen Fachinformation www.swissmedicinfo.ch. **IA:** Pharmakokinetische Wechselwirkungen: Die Gilteritinib-Exposition (AUCinf) nahm bei gleichzeitiger Verabreichung von Xospata mit einem starken CYP3A/P-gp-Induktor um ca. 70 % ab. Gilteritinib Cmax verringerte sich um 30%. Die Gilteritinib-Exposition nahm bei gleichzeitiger Verabreichung von Xospata mit einem starken CYP3A-Inhibitor bei gesunden erwachsenen Probanden etwa auf das 2,2-Fache und bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer AML etwa auf das 1,5-Fache zu. Pharmakodynamische Wechselwirkungen: Basierend auf In-vitro-Daten ist es möglich, dass Gilteritinib die Wirkungen von Arzneimitteln, die sich gegen 5HT2B-Rezeptoren oder unspezifische Sigma-Rezeptoren richten, mindert. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Gilteritinib ist zu vermeiden, sofern die Anwendung nicht als unerlässlich für die Versorgung des Patienten angesehen wird. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die starke Induktoren von CYP3A/P-gp sind, mit Gilteritinib sollte vermieden werden, da sie die Plasmaexposition von Gilteritinib reduzieren können. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die starke Inhibitoren von CYP3A sind, mit Gilteritinib ist zu vermeiden, da sie die Plasmaexposition von Gilteritinib erhöhen können. Es sind Alternativen zu erwägen. Sollte eine Kombination mit starken CYP3A4 Inhibitoren jedoch unvermeidlich sein, so sollten Patienten verstärkt auf Nebenwirkungen hin überwacht werden. Arzneimittel, die starke Inhibitoren von P-gp sind, können die Plasmaexposition von Gilteritinib erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung dieser Arzneimittel mit Gilteritinib ist zu vermeiden, sofern die Anwendung nicht als unerlässlich für die Versorgung des Patienten angesehen wird. Gilteritinib ist kein Inhibitor oder Induktor von CYP3A4 oder ein Inhibitor von MATE1 in vivo. **UW:** Die Sicherheitsbeurteilung von Gilteritinib basiert auf 319 Patienten mit rezidivierender oder refraktärer AML, die mindestens eine Dosis Gilteritinib 120 mg täglich erhielten. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (≥ 10 %) waren erhöhte Alanin-Aminotransferase (ALT), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (AST), Durchfall, Müdigkeit, Übelkeit, Verstopfung, Husten, peripheres Ödem, Atemnot, erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, Schwindelgefühl, niedriger Blutdruck, Schmerzen in den Gliedmassen, Kraftlosigkeit, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut, Gelenkschmerzen und Muskelschmerzen. Die am häufigsten bei Patienten berichteten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen (≥ 2 %) waren akute Nierenschädigung, Durchfall, erhöhte ALT, erhöhte AST, tiefer Blutdruck, Atemnot und Differenzierungssyndrom. Die während klinischen Studien beobachteten unerwünschten Wirkungen sind unten nach Häufigkeitskategorie aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), Einzelfälle (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Gruppen sind die unerwünschten Wirkungen nach abnehmender Häufigkeit angegeben. Herzerkrankungen Häufig: QT-Verlängerung im Elektrokardiogramm*, Perikarderguss, Perikardentzündung, Herzversagen. Erkrankungen des hepatobiliären Systems Sehr häufig: erhöhte Alanin-Aminotransferase (82,1 %)*, erhöhte Aspartat-Aminotransferase (80,6 %)*. Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig: Durchfall (35,1 %), Übelkeit (29,8 %), Verstopfung (28,2 %), Stomatitis (13,5%), Abdominalschmerzen (13,2%). Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Sehr häufig: Pyrexie (41,1%), Müdigkeit (30,4 %), peripheres Ödem (24,1 %), Kraftlosigkeit (13,8 %). Häufig: Unwohlsein. Erkrankungen des Immunsystems Häufig: anaphylaktische Reaktion. Stoffwechsel und Ernährungsstörungen Sehr häufig: Hyperglykämie (88,1%)*, Hypokalzämie (64,9%)*, Hypoalbuminämie (59,9%)*,Hypophosphatämie (51,1%)*, Hypokaliämie (33,9%)*, Hyponatriämie (32,0%)*, Hypomagnesiämie (18,8%)*, verminderter Appetit (17,2%). Psychiatrische Erkrankungen Sehr häufig: Insomnia/Schlaflosigkeit (15,0%). Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Sehr häufig: Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut (68,7 %)*, erhöhte Kreatinphosphokinase im Blut (53,9 %)*, Schmerzen in den Gliedmassen (14,7 %), Gelenkschmerzen (12,5 %), Muskelschmerzen (12,5 %). Häufig: Muskel-Skelett-Schmerzen. Erkrankungen des Nervensystems Sehr häufig: Schwindelgefühl (20,4 %), Kopfschmerzen (23,5%), Dysgeusie (11,0%). Gelegentlich: Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom. Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Sehr häufig: Husten (28,2 %), Atemnot (24,1 %). Häufig: Differenzierungssyndrom. Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufig: Akute Nierenschädigung. Gefässerkrankungen Sehr häufig: Tiefer Blutdruck (17,2 %). * Untersuchungen (die Häufigkeit basiert auf den Werten des Zentrallabors) Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen Differenzierungssyndrom Von 319 in klinischen Studien mit Xospata behandelten Patienten wurde bei 11 (3%) Patienten ein Differenzierungssyndrom beobachtet. Das Differenzierungssyndrom charakterisiert sich durch schnelle Teilung und Differenzierung myeloider Zellen und kann lebensbedrohlich sein falls nicht behandelt. Symptome und klinische Ergebnisse des Differenzierunssyndroms sind Fieber, Dyspnoe, Pleuraerguss, Perikarderguss, Lungenödeme, Hypotonie, rasche Gewichtszunahme, periphere Ödeme, Hautausschlag und Nierenfunktionsstörung. In einigen Fällen wurde begleitend eine akute febrile, neutrophile Dermatose beobachtet. Das Differenzierungssyndrom trat bereits ab dem ersten Behandlungstag und bis zu 82 Tage nach Behandlungsbeginn auf und wurde sowohl mit oder ohne begleitende Leukocytose beobachtet. Von den 11 Patienten bei denen das Differenzierungssyndrom auftrat erholten sich 9 (82%) nach einer Dosisreduktion oder dem Absetzen von Xospata. PRES Von 319 in klinischen Studien mit Xospata behandelten Patienten hatten 0,6% ein posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES). PRES ist eine seltene, reversible, neurologische Fehlfunktion, die sich durch das Auftreten von an Intensität schnell zunehmenden Symptomen einschliesslich Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Konfusion, visuellen und neurologischen Störungen manifestieren kann, mit oder ohne assoziierte Hypertonie. Die Symptome verschwanden bei Absetzen der Behandlung. Verlängertes QT-Intervall Von 317 mit 120 mg Gilteritinib behandelten Patienten mit einem post-baseline QTC Wert in klinischen Studien hatten 4 Patienten (1%) einen QTcF Wert von >500 msec. Über alle Dosierungen betrachtet hatten 12 Patienten (2,3%) mit rezidivierter/refraktärer AML ein maximales post-baseline QTcF Intervall von >500 msec. Ein konzentrationsabhängiger Anstieg der Veränderung gegenüber der Baseline des QTcF (ΔQTcF) wurde über alle Gilteritinib-Dosen in einem Bereich von 20 bis 450 mg hinweg beobachtet. Die vorausgesagte mittlere Veränderung gegenüber der Baseline des QTcF im mittleren Steady-State- Cmax (282,0 ng/ml) bei der täglichen Dosis von 120 mg betrug 4,96 ms, wobei die obere Grenze des einseitigen 95%igen Konfidenzintervalls (CI) 6,20 ms betrug. Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch. **P:** 84 Filmtabletten à 40 mg, Abgabekategorie: **A** Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der vollständigen Fachinformation. Diese ist unter www.swissmedicinfo.ch publiziert. **Astellas Pharma AG, Richtiring 28, 8304 Wallisellen. www.astellas.ch**

AML – akute myeloische Leukämie; **FLT3m** – FMS-like tyrosine kinase 3 mutation; **R/R** – rezidiviert oder refraktär

Referenz:
1. Emerging treatment paradigms with FLT3 inhibitors in acute myeloid leukemia; Short NJ et al. Ther Adv Hematol 2019; Vol. 10: 1–18.
2. XOSPATA Produkt Information: www.swissmedicinfo.ch

Date of preparation: 08/2021 XOS_2020_0051_CH

r/r AML

Hohe Remissionsraten bei FLT3-Inhibitor Gilteritinib + Venetoclax

Neue Daten zeigen, dass mit der Kombination Venetoclax plus Gilteritinib bei Patienten mit intensiv vorbehandelter und früher TKI-exponierter refraktärer bzw. rezidivierter (r/r) FLT3-mutierten akuten myeloischen Leukämie (AML) hohe molekulare Remissionsraten erreicht werden können.

Gilteritinib ist ein FMS-ähnlicher Tyrosinkinase-3-(FLT3)-Inhibitor. In der Zulassungsstudie zeigte diese Substanz im Vergleich zur Standard-Salvage-Chemotherapie bei Patienten mit einer FLT3-mutierten r/r AML eine Verbesserung des Überlebens. In einer laufenden offenen Phase 1b-Studie wird die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination Gileritinib plus dem BCL-2-Inhibitor Venetoclax bei Patienten mit einer FLT3-mutierten r/r AML untersucht. Der primäre Endpunkt der Studie ist mCRc (komplettes Ansprechen (CR) + CR mit unvollständiger Wiederherstellung der Blutplättchen + CR mit unvollständiger Normalisierung des Blutbildes + morphologischer leukämiefreier Zustand). Dabei werden die Daten auch mit denen der Phase-3-Studie (ADMIRAL-Studie) verglichen. Sekundärer Endpunkt ist die Dauer des Ansprechens (DOR) und auch das OS wurde explorativ erfasst.
Bisher ausgewertet wurden die Daten von 43 Patienten mit einem medianen Alter von 63 Jahren. 37 Patienten zeigten eine interne Tandemduplikation, 6 Patienten wiesen nur Mutationen der Tyrosinkinasedomäne auf. Bei 36 von 42 Patienten (86%) wurde eine mCRc dokumentiert. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen betrug 1,0 Monate. Gleich hoch war die Ansprechrate bei den Patienten, die bereits vorher mit einem FLT3-Tyrosinkinase-Inhibitor behandelt waren. Die Dauer des Ansprechens lag bei 5,6 Monate. Das mediane OS betrug 10,5 Monate und war ebenfalls unabhängig von einer Vorbehandlung mit einem FLT3-Tyrosinkinase-Inhibitor.
Unerwünschte Ereignisse wurden bei 42 Patienten (98%) beobachtet. Zytopenien vom Grad ≥ 3 traten bei 34 Patienten (79%) auf, was eine Unterbrechung der Therapie oder eine Dosisreduktion erforderlich machte. Das einzige nicht-hämatologische Ereignis mit einer Häufigkeit von > 20% war eine Pneumonie. Bei 1 Patienten trat ein Tumorlysesyndrom auf. Zusammenfassend kann man sagen, dass die hohe mCRc-Rate für eine starke antileukämische Aktivität der Kombination Gilteritinib plus Venetoclax spricht. Zytopenien waren prominent, aber beherrschbar.

PS

EHA 2021, #S135

First line-Therapie bei älteren Patienten mit einem Multiplen Myelom

Dreier-Kombination verlängert das Überleben auch nach fünf Jahren

Die Phase-3-Studie MAIA untersuchte die Dreier-Kombination Daratumumab plus Lenalidomid und Dexamethason (D-Rd) im Vergleich mit Rd bei älteren Patienten mit einem neu diagnostizierten Multiplen Myelom, die nicht geeignet waren für eine autologe Stammzelltransplantation.

Die primäre Analyse ergab eine 44%ige Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression oder Todes mit D-Rd im Vergleich mit Rd. Jetzt wurden die OS-Daten nach einem Follow-up von fast 5 Jahren (56,2 Monate) präsentiert. Die Zugabe von Daratumumab reduzierte das Mortalitätsrisiko signifikant um 32% (HR 0,68; p=0,0013) mit einer geschätzten 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate von 66,3% im Vergleich zu 53,1% in der Rd-Gruppe. Dieser Benefit wurde erzielt, obwohl 46% der Patienten im Rd-Arm eine Folgetherapie mit Daratumumab erhielten. Auch der signifikante Vorteil der Primäranalyse bzgl. Progression oder Tod blieb mit einer Reduktion von 47% nach 5 Jahren erhalten. Bei der geschätzten PFS nach 60 Monaten stehen 52,5% bei D-Rd 28,7% bei Rd gegenüber. Bei der Gesamtansprechrate waren es 93% vs. 82%. Diese Daten stellen einen neuen PFS-Benchmark dar für Patienten mit einem MM, die nicht für eine Transplantation geeignet sind.
Es gab keine neuen Sicherheitsbedenken für D-Rd. Die häufigsten UE Grad 3/4 waren Neutropenie (54% bei D-Rd vs. 37% bei Rd), Pneumonie (19% vs. 11%), Anämie (17% vs. 22%) und Lymphopenie (16% vs. 11%).
Zusammenfassens lässt sich sagen, dass der klinische Nutzen aus der primären Analyse der MAIA-Studie über 5 Jahre Nachbeobachtungszeit erhalten blieb und der Nutzen einer Upfront-D-Rd-Gabe bei Progression mit einer signifikanten Verbesserung des OS bestätigt wurde, was den Einsatz von Daratumumab in der Frontline als Behandlungsstandard für Patienten, die nicht für eine Transplantation geeignet sind, erneut bestätigt.

PS

EHA 2021, #LB1901

SOHC
SWISS ONCOLOGY & HEMATOLOGY CONGRESS

Under the banner “Cancer - the Hidden Pandemic”, the 4th Swiss Oncology & Hematology Congress offers an attractive three day programme with special tracks for clinicians and researchers and various opportunities to network.

Features of the programme:

- SSMO general assembly
- SSMO highlights of the year
- SSMO basic course
- SSMO/SSH current practice sessions
- SAKK sessions
- SAKK general assembly
- SSH postgraduate education course
- SSH experimental hematology
- SSH haemostasis club
- SSH general assembly
- Psych-onc sessions
- Satellite symposia
- NSK sessions
- SPOG sessions
- NICER sessions
- Awards and oral presentations

SSMO SSOM SGMO · SGH+SSH · SAKK WE BRING PROGRESS TO CANCER CARE · SRO · SPOG · krebsforschung schweiz recherche suisse contre le cancer ricerca svizzera contro il cancro swiss cancer research · oncosuisse forum · nicer · oncOreha.ch · palliative.ch gemeinsam + kompetent ensemble + compétent insieme + con competenza

SOHC 2021 | c/o Congrex Switzerland, Reinacherstrasse 131, CH-4053 Basel | www.sohc.ch | sohc@congrex.com

Ersttherapie der CLL/SLL

Ibrutinib/Venetoclax ist Immunchemotherapie überlegen

Die Kombination Ibrutinib plus Venetoclax (I+V) vereint komplementäre Wirkmechanismen. Im Rahmen der GLOW-Studie wurde diese Kombination mit einer Chemoimmuntherapie aus Chlorambucil plus Obinutuzumab (Clb+O) verglichen.

Die Wirkmechanismen von Ibrutinib und Venetoclax sind komplementär. Ibrutinib mobilisiert CLL-Zellen aus den Lymphknoten und hemmt die Vermehrung der malignen Zellen, während Venetoclax die zirkulierenden Krebszellen abtötet. Dies ist die Rationale für den Einsatz dieser Kombination bei der CLL/SLL.

Im Rahmen der randomisierten GLOW-Studie wurden die beiden Kombinationen I+V und Clb+O bei 211 bisher nicht vorbehandelten CLL/SLL-Patienten direkt miteinander verglichen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 27,7 Monate. Die mit I+V behandelten Patienten zeigten ein signifikant verbessertes PFS im Vergleich zu Clb+O. Der Unterschied war über alle vordefinierten Untergruppen hinweg konsistent. Darüber hinaus war die UMRD-Rate (nicht nachweisbare minimale Resterkrankung) sowohl im Knochenmark als auch im peripheren Blut im I+V-Arm 3 Monate nach Ende der Behandlung signifikant höher. 84,5% behielten eine UMRD im peripheren Blut auch nach 12 Monaten. Die I+V-Gruppe erreichte höhere vollständige Ansprechraten und die Zeit bis zur notwendigen nachfolgenden Therapie war länger. Häufige behandlungsbedingte Nebenwirkungen vom Grad ≥3 unter I+V waren Neutropenie (34,9%), Diarrhoen (10,4%) und Hypertonie (7,5).

Fazit der Studie: I+V ist im Rahmen der First line-Therapie wirksamer als Clb+O und zeigt eine stärkere Remissionstiefe und längere Remissionsdauer bei einem tolerierbaren Sicherheitsprofil im Vergleich zu Clb+O.

PS

EHA 2021, #LB1902

VENCLYXTO® + Rituximab steht für eine

begrenzte Behandlungsdauer von 2 Jahren in R/R CLL[1–3]

- Signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) gegenüber BR[2,3]
- Tiefes Ansprechen (uMRD) assoziiert mit längerem PFS nach Therapiestopp[2,3]
- Chemotherapiefreies Verträglichkeitsprofil[2,3]

VENCLYXTO®
venetoclax tablets

VENCLYXTO® – Der einzige zugelassene BCL-2-Inhibitor für die Behandlung von R/R CLL* und AML,[1]**

◊ 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:** rezidivierte/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/-Subtraten, CYP3A-Induktoren, Gallensäure-Komplexbildnern, Statinen und Warfarin; Dosisanpassungen können notwendig sein. **UW:** Sehr häufige Nebenwirkungen (≥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

CH-VNCCLL-200117 05/2021

abbvie

Nicht-Transfusions-abhängige Beta-Thalassämie

Luspatercept ist wirksam und gut verträglich

Luspatercept (Reblozyl®) ist der erste und einzige in der EU zugelassene Erythrozyten-Reifungsaktivator (ERA) für Patienten mit einer Transfusions-abhängigen Anämie bei Beta-Thalassämie oder einem myelodysplastischen Syndrom mit Ringsideroblasten und einem sehr niedrigen, niedrigen oder intermediärem Risiko, wenn die Patienten auf eine Erythropoetin-basierte Therapie nicht zufriedenstellend angesprochen haben oder dafür nicht geeignet sind.
Aber auch die Nicht-Transfusions-abhängige Beta-Thalassämie ist keine harmlose Erkrankung. Sie ist assoziiert mit einer chronischen Anämie leichter oder mässiger Schwere und einer Eisenüberlastung. Obwohl die Patienten keine Transfusionen benötigen, so können schwerwiegende Erkrankungen in verschiedenen Organsystemen auftreten und die Lebensqualität ist beeinträchtigt. Derzeit gibt es keine zugelassene Therapie für diese Erkrankung. Luspatercept ist bisher nur für die Transfusions-abhängige Beta-Thalassämie zugelassen.

Im Rahmen der BEYOND-Studie wurde Luspatercept bei 145 Erwachsenen mit einer Nicht-Transfusions-abhängigen Beta-Thalassämie hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit geprüft. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, Pacebo-kontrollierte klinische Phase-2-Studie. Das Follow-up betrug 24 Wochen.
Durch Luspatercept wurde bei 71% der Patienten der Hämoglobin-Wert um mindestens 1.0 g/dl verglichen mit 0% unter Placebo angehoben und fast 90% blieben bis Woche 24 Transfusions-frei. Die Patienten berichteten eine bessere Lebensqualität, weil die Müdigkeit und allgemeine Schwäche abnahmen. Die Verbesserung korrelierte signifikant mit dem Anstieg des Hämoglobin-Wertes. Die Rate an UEs lag im Placebo-Bereich. Thromboembolische bzw. thrombophlebitische Komplikationen traten unter Luspatercept nicht vermehrt auf.

EHA 2021, #S101

CAR-T-Zelltherapie

Real World Daten (RWD) bestätigen Studienergebnisse

DESCAR-T ist das nationale französische Register, in dem die Daten von Patienten mit einer CAR-T-Zelltherapie ausgewertet werden. Ziel ist, Daten aus der realen Welt zu sammeln und im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit dieser innovativen Therapie zu analysieren.

Erste Analysen von 537 Patienten mit einem diffusen grossszelligen B-Zell-Lymphom zeigen, dass die CAR-T-Zelltherapie im klinischen Alltag angekommen ist und in der realen Welt das hält, was sie in den Zulassungsstudien versprochen hat.
Jeden Monat werden ca. 50 neue Patienten registriert, was den Erfolg der CAR-T-Zelltherapie belegt. Für insgesamt 607 Patienten wurden bisher CAR-T-Zellen bestellt und 550 Patienten wurden infundiert; 350 Patienten erhielten Axi-cel und 200 Patienten Tisa-acel. Insgesamt wurde mit der CAR-T-Zelltherapie bis zum 30. Tag bei 40% eine vollständige Remission und bei 30% eine partielle Remission erreicht. Das PFS nach 6 Monaten ab Zeitpunkt der Infusion betrug 44,5%, die Dauer des PFS lag zwischen 39,6 und 49,2 Monaten. Zusammenfassend bestätigen diese RWD die klinische Wirksamkeit in Studien.

PS

EHA 2021, #S216

Multiples Myelom

Daratumumab-Erhaltungstherapie nach Transplantation verbessert das PFS

In Teil 1 der dreiphasigen CASSIOPEIA-Studie wurde eine Induktions- und Konsolidierungstherapie mit Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) mit der Kombination VTd verglichen und zwar bei Patienten mit einem neu diagnostizierten MM , die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet waren.

Die Ergebnisse der Studie zeigten die überlegene Wirksamkeit von D-VTd gegenüber VTd allein oder in Kombination mit einer ASZT. Jetzt wurden die Ergebnisse der Zwischenanalyse von Teil 2 der CASSIOPEIA-Studie vorgestellt. Im Rahmen dieses zweiten Teils wurde eine Erhaltungstherapie mit Daratumumab nach der ASZT mit einer ausschliesslichen Beobachtung verglichen. Eingeschlossen wurden alle 886 Responder der Teil 1-Studie.
Eine Zwischenanalyse zeigte, dass durch eine Daratumumab-Erhaltungstherapie eine signifikante Verlängerung des PFS erreicht wird. Ein Vorteil wurde aber nur bei denjenigen Patienten erzielt, die im Teil 1 mit VTd behandelt wurden. Patienten, die in Teil 1 D-VTd erhalten hatten, zeigten ein vergleichbares PFS wie die Beobachtungsgruppe. Auch führte die Daratumumab-Erhaltungstherapie zu einer signifikant höheren Ansprechrate. Zusammenfassend ist eine Daratumumab-Erhaltungstherapie vorteilhaft für Patienten nach ASZT, die eine Induktions- und Konsolidierungstherapie mit VTd erhalten haben.

PS

EHA 2021, #S180

JETZT NEU:
medinfo AERZTEVERLAG
Laden Sie sich die neue medinfo-App herunter!

Foto: Copyright SAKK

IMPRESSUM

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

VERLEGERIN & PUBLIZISTISCHE LEITUNG
Eleonore E. Droux

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

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

GRAFIK & GESTALTUNG
Anny Bardill

BERICHTERSTATTUNG
Prof. em. Dr. med. Thomas Cerny,
Dr. med. Peter Stiefelhagen

BILDER
Chicago in the Mountains, Copyright SAKK

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

GERICHTSSTAND & ERFÜLLUNGSORT
Zürich

DRUCK:
Werner Druck & Medien AG
Leimgrubenweg 9 • 4001 Basel

ISSN: 1664–8390

Beilage zu «info@onkologie»

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

BUILT TO LAST

OPDIVO® + YERVOY®, the only dual immunotherapy helping more patients experience what matters most: time[1,2]

Please find the exact indications in the summary of product characteristics.

1. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. NEJM 2019;381:1535 – 1546.
2. Albiges L, Tannir NM et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. ESMO Open 2020;5:e001079.

OPDIVO® (Nivolumab). I: Treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC) after previous chemotherapy. Treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults for monotherapy or combination with ipilimumab. Adjuvant treatment of adults with melanoma with involvement of lymph nodes or metastatic disease who have undergone complete resection. Treatment of advanced (unresectable or metastatic) renal cell carcinoma (RCC) in previously untreated adult patients with intermediate/poor-risk profile in combination with ipilimumab. Treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) in adults after previous anti-angiogenic therapy. Treatment of adult patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) after autologous stem cell transplant (ASCT) and treatment with brentuximab vedotin. Treatment of recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck after platinum-based therapy in adults. Treatment of adults with mismatch repair deficient (dMMR) or microsatellite instability high (MSI-H) metastatic colorectal carcinoma for monotherapy or combination with ipilimumab after prior fluoropyrimidine-based therapy in combination with irinotecan or oxaliplatin. Treatment of locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma in adults after prior platinum-containing chemotherapy. Treatment of advanced or recurrent gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma after two or more prior systemic therapies in adults. **P:** The recommended dose of OPDIVO® monotherapy is 240 mg administered as intravenous (IV) infusion over 30 minutes every 2 weeks. Melanoma – in combination with ipilimumab: The recommended dose of OPDIVO® is 1 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes in combination with intravenous ipilimumab 3 mg/kg over 90 minutes every 3 weeks for the first 4 doses, followed by the single-agent phase with OPDIVO®. RCC, dMMR/MSI-H mCRC – combination with ipilimumab: The recommended dose is 3 mg/kg nivolumab administered as an intravenous infusion over 30 minutes in combination with 1 mg/kg ipilimumab administered intravenously over 30 minutes every 3 weeks for the first 4 doses, followed by the single-agent phase with OPDIVO®. Dose increase or reduction is not recommended. The maximum treatment duration with OPDIVO® as monotherapy for adjuvant melanoma is 12 months. For all other approved indications, treatment with OPDIVO® monotherapy or in combination with ipilimumab should be continued as long as clinical benefit is observed or until the patient no longer tolerates the treatment. For more details see the product information. **CI:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **W&P:** OPDIVO® is associated with inflammatory adverse reactions resulting from increased or excessive immune activity (immune-related adverse reactions), likely to be related to its mechanism of action and to occur more frequent in combination therapy with ipilimumab. Immune-related adverse reactions, which can be severe or life-threatening, may involve the lung, heart, gastrointestinal, liver, skin, muscular system, renal, endocrine, brain or other organ systems. Systemic high-dose corticosteroid with or without additional immunosuppressive therapy may be required for management of severe immune-related adverse reactions. OPDIVO®-specific management guidelines for immune-related adverse reactions are described in the product information. For additional warnings, see the product information. **UAE:** upper respiratory tract infection, pneumonia, bronchitis, aseptic meningitis, decreased hemoglobin, decreased platelet count, eosinophilia, decreased lymphocyte count, decreased neutrophil count, infusion related reaction, hypersensitivity, anaphylactic reaction, sarcoidosis, solid organ transplant rejection, graft-versus-host-disease (GVHD), haemophagocytic lymphohistiocytosis, hypothyroidism, hyperthyroidism, hyperglycaemia, adrenal insufficiency, hypopituitarism, hypophysitis, thyroiditis, diabetes mellitus, hypoglycaemia, diabetic ketoacidosis, decreased appetite, hyponatremia, hyperkalemia, hypokalemia, hypercalcemia, weight decreased, dehydration, hypocalcemia, hypermagnesemia, metabolic acidosis, peripheral neuropathy, headache, dizziness, encephalitis, Guillain-Barré Syndrom, myasthenia gravis, uveitis, vision blurred, tachycardia, myocarditis, hypertension, pneumonitis, dyspnea, cough, pleural effusion, diarrhoea, nausea, colitis, stomatitis, vomiting, abdominal pain, constipation, dry mouth, gastrointestinal perforation, duodenitis, increased lipase, increased amylase, pancreatitis, increased AST, increased ALT, increased alkaline phosphatase, increased total bilirubin, hepatitis, cholestasis, rash, pruritus, vitiligo, dry skin, erythema, alopecia, urticaria, toxic epidermal necrolysis, arthralgia, musculoskeletal pain, arthritis, rhabdomyolysis, myositis (including polymyositis), increased creatinine, renal failure, tubulointerstitial nephritis, fatigue, pyrexia, oedema (including peripheral oedema), autoimmune hemolytic anemia. **PF:** 10 mg/ml concentrate for solution for infusion, vial of 40 mg/4 ml, 100 mg/10 ml and 240 mg/24 ml (A). **Prep:** see product information. **AH:** Bristol Myers Squibb SA, CH-Steinhausen. **Date of revision of the text:** January 2021. www.swissmedicinfo.ch

YERVOY® (ipilimumab). I: Treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults. Treatment of previously untreated adult patients with intermediate/poor risk advanced (unresectable or metastatic) renal cell carcinoma in combination with nivolumab. Treatment of adults with mismatch repair deficient (dMMR) or microsatellite instability high (MSI-H) metastatic colorectal carcinoma in combination with nivolumab after prior fluoropyrimidine-based therapy in combination with irinotecan or oxaliplatin. **P:** Melanoma monotherapy: The recommended induction regimen of YERVOY® is 3 mg/kg administered intravenously (IV) over a 90-minute period every 3 weeks for a total of 4 doses. Melanoma – combination with nivolumab: The recommended dose is 1 mg/kg nivolumab administered as an intravenous infusion over 30 minutes in combination with 3 mg/kg YERVOY® administered intravenously over 90 minutes every 3 weeks for the first 4 doses. This is then followed by a single-agent phase in which 240 mg nivolumab is administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 2 weeks. RCC, dMMR/MSI-H mCRC – combination with nivolumab: The recommended dose is 3 mg/kg nivolumab administered as an intravenous infusion over 30 minutes in combination with 1 mg/kg YERVOY® administered intravenously over 30 minutes every 3 weeks for the first 4 doses. This is then followed by a second phase in which 240 mg nivolumab is administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 2 weeks. Dose reduction is not recommended. For more details see the product information. **CI:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **W&P:** YERVOY® is associated with inflammatory adverse reactions resulting from increased or excessive immune activity (immune-related adverse reactions), likely to be related to its mechanism of action. Immune-related adverse reactions, which can be severe or life-threatening, may involve the gastrointestinal, liver, skin, nervous, endocrine, or other organ systems. While most immune-related adverse reactions occurred during the induction period, onset months after the last dose of YERVOY® has also been reported. Systemic high-dose corticosteroid with or without additional immunosuppressive therapy may be required for management of severe immune-related adverse reactions. YERVOY®-specific management guidelines for immune-related adverse reactions are described in the product information. For additional warnings, see the product information. **UAE:** sepsis, septic shock, pneumonia, upper respiratory tract infection, bronchitis, aseptic meningitis, infusion-related reaction, graft-versus-host disease (GVHD), haemophagocytic lymphohistiocytosis, hypersensitivity, anaphylactic reaction (shock), tumour pain, anaemia, lymphopenia, decreased lymphocyte count, decreased hemoglobin, decreased neutrophil count, hypopituitarism (including hypophysitis), hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency, hypophysitis, thyroiditis, diabetes mellitus,hyperglycaemia, hypoglycaemia, diabetic ketoacidosis, decreased appetite, dehydration, hyponatraemia, hyperkalaemia, hypokalaemia, hypercalcaemia, hypermagnesaemia, weight decreased, metabolic acidosis, confusional state, peripheral sensory neuropathy, dizziness, headache, lethargy, Guillain-Barré syndrome, autoimmune central neuropathy (encephalitis), myasthenia gravis, blurred vision, eye pain, arrhythmia, atrial fibrillation, myocarditis, tachycardia, hypertension, hypotension, flushing, hot flush, angiopathy, pneumonitis, dyspnea, pleural effusion, cough, acute respiratory distress syndrome, diarrhoea, vomiting, nausea, increased lipase, increased amylase, gastrointestinal haemorrhage, colitis, constipation, dry mouth, gastroesophageal reflux disease, abdominal pain, stomatitis, pancreatitis, gastrointestinal perforation, large intestine perforation, intestinal perforation, peritonitis, abnormal hepatic function, increased ALT, increased AST, increased total bilirubin, hepatitis, increased blood alkaline phosphatase, hepatic failure, rash, pruritus, dermatitis, erythema, vitiligo, urticaria, alopecia, night sweats, dry skin, toxic epidermal necrolysis (including Stevens Johnson syndrome), arthralgia, myalgia, musculoskeletal pain, muscle spasms, arthritis, myositis, rhabdomyolysis, renal failure, increased creatinine, fatigue, injection site reaction, pyrexia, chills, asthenia, oedema, pain, influenza-like illness (symptoms), chest pain. **PF:** 5 mg/ml concentrate for solution for infusion, vial of 50 mg/10 ml and 200 mg/40 ml (A). **Prep:** see product information. **AH:** Bristol Myers Squibb SA, CH-Steinhausen. **Date of revision of the text:** November 2019. www.swissmedicinfo.ch

Bristol Myers Squibb™

© Bristol Myers Squibb, 02/2021. 7356-CH-2100005