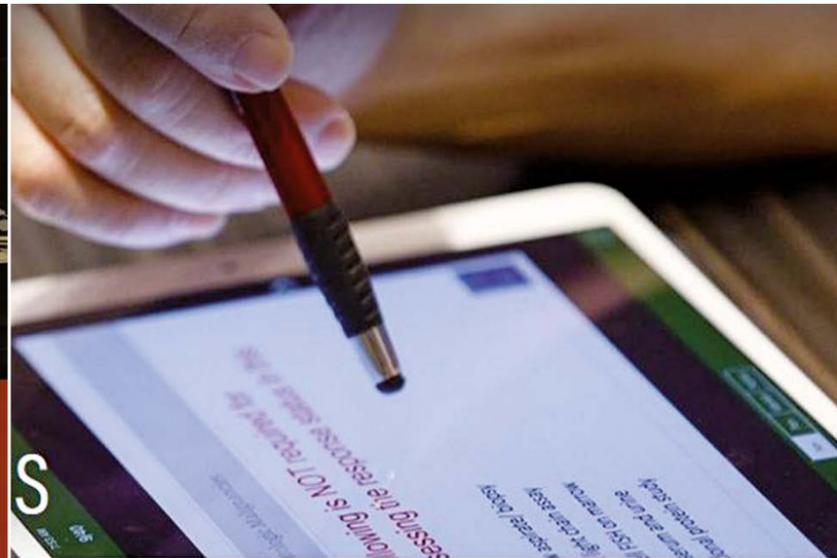
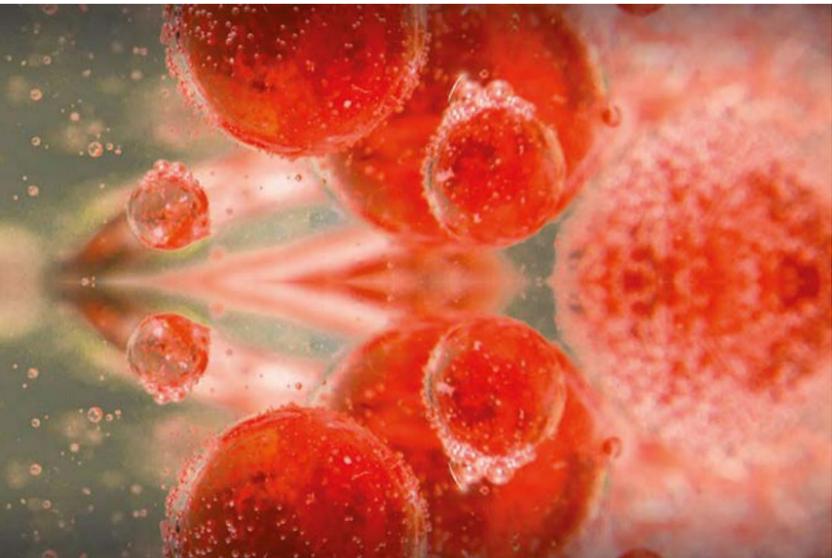


ASH 2021

Virtuell und aktuell

11.– 14. Dezember 2021

Kongressausgabe der **info@ONCO-SUISSE**



EDITORIAL

Highlights beim ASH 2021

Auf der Jahrestagung der American Society of Hematology, die in diesem Jahr erstmals als Hybrid-Veranstaltung vom 11. - 14. Dezember 2021 in Atlanta stattfand, wurden neueste und zum Teil wegweisende Forschungsergebnisse präsentiert. Die interessierten Besucher konnten somit wahlweise vor Ort oder online am wichtigsten Kongress auf dem Gebiet der Hämatologie und hämatologischen Onkologie teilnehmen.

Was gibt es Neues? Mit dem Einzug der neuen Immuntherapeutika wie den monoklonalen Antikörpern Daratumumab bzw. Isatuximab und der CAR-T-Zell-Therapie steht die Therapie beim Multiplen Myelom vor einem erneuten Paradigmenwechsel. Auch bei aggressiven Lymphomen wird sich die Therapielandschaft verändern. Erste Studien wie die TRANSFORM- und ZUMA-7-Studie konnten zeigen, dass eine CAR-T-Zell-Therapie schon in der Second line einer Salvage-Chemotherapie überlegen ist. Beim indolenten folliculären Lymphom erwies sich bei intensiv vorbehandelten Patienten der bispezifische Antikörper Mosunetuzumab als sehr wirksam, er verspricht eine tiefe und anhaltende Remission. Neue Daten unterstreichen den Stellenwert des Erreichens einer MRD-Negativität bei der CLL. Gelingt dies, so ist eine Erhaltungstherapie mit dem BTK-Inhibitor Ibrutinib nicht mehr erforderlich. Auch beim myelodysplastischen Syndrom geht die Reise in Richtung individualisierte Therapie und zwar auf der Basis einer molekularbasierten Prognosebestimmung. Nach den Ergebnissen der AGILE-Studie verbessert bei der AML die Kombination Ivosidenip (IVO), ein oral verfügbarer potenter Inhibitor des mutierten IDH 1 (mIDH1) - Enzyms, plus Azacitidin im Vergleich zu der Kombination IVO plus Placebo signifikant EFS, OS und die

klinische Response (CR, CRh, ORR) und dies mit einem guten Sicherheitsprofil. Präsentiert wurden auch aktuelle Daten zu JAK2-Inhibitoren bei der Polycythaemia vera und neue Therapieansätze bei der Myelofibrose. Eine ausführliche Darstellung dieser Studien und vieles mehr finden Sie in dieser Kongress-Zeitung. Wir wünschen Ihnen eine kurzweilige und informative Lektüre mit hoffentlich vielen neuen Erkenntnissen.

Viel Spass bei der Lektüre wünscht Ihnen

Ihre Eleonore E. Droux & Dr. med. Peter Stiefelhagen



XOSPATA™

gilteritinib

Abridged prescribing information for XOSPATA™: Comp: Film-coated tablets with 40 mg of gilteritinib. **Ind:** Xospata is indicated for the treatment of adult patients who have relapsed or refractory acute myeloid leukaemia (AML) with FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) mutations. **Pos/Adm:** The recommended starting dose is 120 mg gilteritinib (three 40 mg tablets) once-daily. The treatment can be continued up to disease progression or intolerable toxicity. Before taking gilteritinib, relapsed or refractory AML patients must have confirmation of FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) mutation (internal tandem duplication [ITD] or tyrosine kinase domain [TKD]) using a validated test. Blood chemistries, including creatine phosphokinase, have to be assessed prior to the initiation of treatment with Xospata, on day 15 of cycle 1 and monthly for the duration of therapy. An electrocardiogram (ECG) has to be performed prior to initiation of treatment with Xospata, on day 8 and 15 of cycle 1, and prior to the start of the next two subsequent cycles. Response may be delayed; therefore, continuation of treatment at the prescribed dose for a period of 6 months should be considered to allow time for a clinical response. No dose adjustment is required for patients with mild or moderate (Child-Pugh Class A, B) hepatic impairment. Gilteritinib has not been studied in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh Class C). No dose adjustment is required in patients with mild (CrCL 60 – <90 ml/min) or moderate (CrCL 30 – <60 ml/min) renal impairment. There is no clinical experience in patients with severe renal impairment (CrCL <30 ml/min). No dose adjustment is required in patients ≥65 years of age. Gilteritinib is not recommended for use in children and adolescents. Xospata tablets should be taken orally once-daily with or without food. **CI:** Hypersensitivity to the active substance or any excipients of the product. Anaphylactic reactions have been reported. **Warn/Precaut:** Please refer to the full prescribing information, which is published at www.swissmedinfo.ch. **IA: Pharmacokinetic interactions:** Gilteritinib exposure (AUC_{inf}) decreased approximately 70 % when Xospata was coadministered with a strong CYP3A/P-gp inducer. Gilteritinib C_{max} decreased by 30 %. Gilteritinib exposure increased approximately to 2.2-fold when Xospata was coadministered with a strong CYP3A inhibitor in healthy adult subjects and approximately to 1.5-fold in patients with relapsed or refractory AML. **Pharmacodynamic interactions:** Based on *in vitro* data, gilteritinib may reduce the effects of drugs that target 5HT_{2B} receptor or sigma nonspecific receptor. Avoid concomitant use of these drugs with gilteritinib unless use is considered essential for the care of the patient. Concomitant use of gilteritinib with drugs that are strong inducers of CYP3A/P-gp should be avoided as they can decrease the plasma exposure of gilteritinib. Concomitant use of gilteritinib with drugs that are strong inhibitors of CYP3A should be avoided as they can increase the plasma exposure of gilteritinib. Alternatives should be considered. However, a combination with strong CYP3A4 inhibitors cannot be avoided. **AE:** The safety evaluation of gilteritinib is based on 319 patients with relapse or refractory AML who have received at least one dose of 120 mg gilteritinib daily. The most common undesirable effects (≥ 10 %) were alanine aminotransferase (ALT) increased, diarrhoea, fatigue, peripheral oedema, dyspnoea, blood alkaline phosphatase increased, dizziness, hypotension, pain in extremity, asthenia, blood creatine phosphokinase increased, arthralgia and myalgia. The most frequent reported in patients were acute kidney injury, AST increased, hypotension, dyspnoea. Undesirable effects are listed below by frequency category defined as follows: very common (> 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); very rare (< 1/10,000); be estimated from the available data. **Cardiac disorders** Common: electrocardiogram QT prolonged, pericardial effusion, pericarditis. **Disorders** Very common: diarrhoea (28.2%), stomatitis (13.5%). **Gastrointestinal disorders** Very common: abdominal pain (13.2%), nausea (29.8%), constipation (13.2%). **Hepatic disorders** Very common: alanine aminotransferase increased (82.1%)*, aspartate aminotransferase increased (80.6%)*. **General disorders** Very common: pyrexia (41.1%), asthenia (13.8%). Common: fatigue (30.4%), peripheral oedema (24.1%), malaise (13.8%). **Immune system disorders** Common: differentiation syndrome. **Infections and infestations** Very common: upper respiratory tract infection (17.2%), nasopharyngitis (17.2%), sinusitis (17.2%), pneumonia (17.2%), urinary tract infection (17.2%). **Investigations** Very common: blood alkaline phosphatase increased (53.9%)*, blood creatine phosphokinase increased (14.7%), blood creatinine increased (14.7%), blood urea nitrogen increased (14.7%), haemoglobin decreased (14.7%), haematocrit decreased (14.7%), haemoglobin A1c increased (14.7%), total bilirubin increased (14.7%), aspartate aminotransferase increased (14.7%), alanine aminotransferase increased (14.7%), gamma-glutamyl transaminase increased (14.7%), lactate dehydrogenase increased (14.7%), prothrombin time increased (14.7%), partial thromboplastin time increased (14.7%), international normalized ratio increased (14.7%), serum ferritin increased (14.7%), serum iron increased (14.7%), serum total iron binding capacity increased (14.7%), serum ferritin increased (14.7%), serum iron increased (14.7%), serum total iron binding capacity increased (14.7%). **Metabolism and nutrition disorders** Very common: hypoglycaemia (88.1%)*, hypocalcaemia (51.1%)*, hypokalaemia (51.1%)*, hyponatraemia (32.0%)*, hypomagnesaemia (18.8%)*, reduced appetite (17.2%). **Musculoskeletal and connective tissue disorders** Very common: arthralgia (12.5%), myalgia (12.5%), muscle pain (12.5%), muscle weakness (12.5%), bone pain (12.5%), muscle cramps (12.5%), muscle spasms (12.5%), muscle twitches (12.5%), muscle stiffness (12.5%), muscle tenderness (12.5%), muscle weakness (12.5%), muscle cramps (12.5%), muscle spasms (12.5%), muscle twitches (12.5%), muscle stiffness (12.5%), muscle tenderness (12.5%). **Nervous system disorders** Very common: headache (23.5%), dizziness (20.4%), vertigo (20.4%), diplopia (20.4%), blurred vision (20.4%), dry eye (20.4%), dry mouth (20.4%), taste perversion (20.4%), taste loss (20.4%), taste disturbance (20.4%), taste impairment (20.4%), taste alteration (20.4%), taste change (20.4%), taste dysfunction (20.4%), taste abnormality (20.4%), taste disorder (20.4%), taste impairment (20.4%), taste alteration (20.4%), taste change (20.4%), taste dysfunction (20.4%), taste abnormality (20.4%), taste disorder (20.4%). **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** Very common: cough (20.4%), pharyngitis (20.4%), rhinitis (20.4%), sinusitis (20.4%), bronchitis (20.4%), bronchospasm (20.4%), bronchial hyperresponsiveness (20.4%), bronchial hyperreactivity (20.4%), bronchial hyperactivity (20.4%), bronchial hyperirritability (20.4%), bronchial hyperstimulability (20.4%), bronchial hypercontractility (20.4%), bronchial hypersecretion (20.4%), bronchial hypersecretion (20.4%), bronchial hypersecretion (20.4%), bronchial hypersecretion (20.4%). **Renal and urinary disorders** Very common: acute kidney injury (17.2%), renal impairment (17.2%), renal dysfunction (17.2%), renal insufficiency (17.2%), renal failure (17.2%), renal insufficiency (17.2%), renal failure (17.2%), renal insufficiency (17.2%), renal failure (17.2%). **Skin and subcutaneous tissue disorders** Very common: rash (17.2%), pruritus (17.2%), erythema (17.2%), eczema (17.2%), dermatitis (17.2%), dermatitis (17.2%), dermatitis (17.2%), dermatitis (17.2%). **Special senses** Very common: vision blurred (20.4%), vision double (20.4%), vision abnormal (20.4%), vision disturbance (20.4%), vision impairment (20.4%), vision alteration (20.4%), vision dysfunction (20.4%), vision abnormality (20.4%), vision disorder (20.4%). **Supportive and rescue therapies** Very common: transfusion (17.2%), transfusion (17.2%), transfusion (17.2%), transfusion (17.2%). **Uncommon:** posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) (28.2%), dyspnoea (24.1%). **Common:** differentiation syndrome (28.2%), acute kidney injury (17.2%). * Investigations (frequency is based on central laboratory values) **Description of selected adverse reactions** **Differentiation syndrome** Of 319 patients treated with Xospata in the clinical studies, 11 (3%) experienced differentiation syndrome. Differentiation syndrome is associated with rapid proliferation and differentiation of myeloid cells and may be life-threatening or fatal if not treated. Symptoms and clinical findings of differentiation syndrome in patients treated with Xospata included fever, dyspnoea, pleural effusion, pericardial effusion, pulmonary oedema, hypotension, rapid weight gain, peripheral oedema, rash, and renal dysfunction. Some cases had concomitant acute febrile neutrophilic dermatosis. Differentiation syndrome occurred as early as one day and up to 82 days after Xospata initiation and has been observed with or without concomitant leukocytosis. Of the 11 patients who experienced differentiation syndrome, 9 (82%) recovered after treatment or after dose interruption of Xospata. **PRES** Of the 319 patients treated with Xospata in the clinical studies, 0.6% experienced posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES). PRES is a rare, reversible, neurological disorder, which can present with rapidly evolving symptoms including seizure, headache, confusion, visual and neurological disturbances, with or without associated hypertension. Symptoms have resolved after discontinuation of treatment. **QT prolongation** Of the 317 patients treated with gilteritinib at 120 mg with a post-baseline QTC value in clinical studies, 4 patients (1%) experienced a QTcF > 500 msec. Additionally, across all doses, 12 patients (2.3%) with relapsed/refractory AML had a maximum post-baseline QTcF interval > 500 msec. A concentration related increase in change from baseline of QTcF (ΔQTcF) was observed across gilteritinib doses ranging from 20 to 450 mg. The predicted mean change from baseline of QTcF at the mean steady-state C_{max} (282.0 ng/ml) at the 120 mg daily dose was 4.96 msec with an upper 1-sided 95% CI = 6.20 msec. Reporting suspected adverse reactions after 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:** 84 film-coated tablets, 40 mg each, dispensing category: **A** For further information, please refer to the full prescribing information, which is published at www.swissmedicinfo.ch. **Astellas Pharma AG, Richtiring 28, 8304 Wallisellen. www.astellas.ch.**



7 mm

It's a tablet formulation!

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

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

Gilteritinib ist Salvage-Chemotherapie überlegen

Patienten mit einer FLT3-mutierten AML, die auf die primäre Therapie nicht ansprechen oder ein Rezidiv entwickeln, haben eine schlechte Prognose. Deshalb besteht Bedarf an neuen Therapieoptionen.

Dazu gehört der Tyrosinkinaseinhibitor Gilteritinib (Xospata™). In der Phase-3-ADMIRAL-Studie erwies sich diese Substanz einer Salvage-Chemotherapie (SC) überlegen (OS: HR 0.64). Jetzt wurde die Substanz im Rahmen der Phase-3-COMMODORE-Studie bei asiatischen Patienten untersucht, da diese in der ADMIRAL-Studie unterrepräsentiert waren. Primärer Endpunkt der Studie war das OS, sekundäre Endpunkte EFS und CR. Eingeschlossen in die randomisierte Studie waren 234 asiatische Patienten mit einer FLT3-mutierten AML. Das mediane OS betrug unter Gilteritinib 9,0 Monate vs. 4,7 Monate unter SC. Die 1-Jahresüberlebensrate lag bei 33,3% vs. 23,2%. Das EFS lag unter Gilteritinib bei 2,8 Monate vs. 0,6 Monate unter SC. Unter Gilteritinib erreichten mehr Patienten eine CR (16,4% vs. 10,2%). Eine kombinierte CR erreichten 50% unter Gilteritinib vs. 20,3% unter SC.

Grad 3-Nebenwirkungen traten unter Gilteritinib bei 97,3%, unter SC bei 94,2% auf. Bei schweren Nebenwirkungen standen 73,5% unter Gilteritinib 61,5% unter SC gegenüber. Die häufigsten Nebenwirkungen unter Gilteritinib waren Anämie (76,1%), Thrombozytopenie (46,9%), Fieber (41,6%) und ein Anstieg der LDH (41,6%). Die Vergleichszahlen für SC waren 64,4% für Anämie und 38,5% für Thrombozytopenie. Unter Gilteritinib verstarben 22 Patienten (19,5%), unter SC 15 (14,4%) Patienten. „Diese Daten bestätigen die Ergebnisse der ADMIRAL-Studie, nämlich eine signifikante Verlängerung des OS und EFS mit Gilteritinib im Vergleich zu einer Salvage-Chemotherapie“, so der Studienautor Professor Jianxiang Wang, Peking.

PS

Quelle: ASH 2021, Abstract #695

AML Gilteritinib Xospata™ plus Venetoclax

Die Kombination Gilteritinib plus Venetoclax ist vielversprechend

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

In Phase-3-Studien hat der FLT3-Tyrosinkinase-Inhibitor Gilteritinib (Xospata™) bei Patienten mit einer r/r FLT3-mutierten AML seine Wirksamkeit und Sicherheit unter Beweis stellen können. Doch das Langzeitüberleben wird limitiert durch Resistenzen in persistierenden FLT3-Klonen gegenüber dieser Substanz. Um die Effektivität zu steigern und das Outcome zu verbessern, wurde in einer Studie die Kombination Gilteritinib plus Venetoclax, einem BCL-2-Inhibitor, untersucht. Venetoclax hat sich bereits in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz, nämlich Azacitidin, bei Patienten mit einer FLT3-mutierten AML, die nicht für eine Standardinduktionstherapie geeignet sind, bewährt. In präklinischen Modellen konnte eine synergistische Wirkung von Gilteritinib und Venetoclax gezeigt werden. Jetzt wurde die Kombination im Rahmen

einer open label Phase-1b-Studie bei Patienten mit einer r/r FLT3-mutierten AML untersucht. Der primäre Endpunkt war die kombinierte mCR (komplette CR + CR mit inkompletter Normalisierung der Thrombozytenzahl + CR mit inkompletter Normalisierung der Blutzellen + morphologische Leukämie-Freiheit)

Die Auswertung von 54 Patienten ergab bei einem medianen Follow up von 12 Monaten eine mCR-Rate von 74,5%. Die mittlere Überlebenszeit betrug 10 Monate und das mediane DoR 5,4 Monate. Das mOS der Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten, war noch nicht erreicht, bei den nicht-transplantierten Patienten betrug diese 6,89 Monate. Bei mit einem TKI vorbehandelten Patienten lag sie bei 9,6 Monaten, bei einer Vortherapie mit Venetoclax 10,5 Monate, bei einer DoR von 9,6 bzw. 6,2 Monaten. Bei Patienten mit einem län-

geren OS fand sich eine FLT3-mut-Clearance in der Mehrzahl der Fälle.

Grad 3 oder 4 Nebenwirkungen fanden sich bei 94,4%, schwere Nebenwirkungen bei 72,2%. Eine Zytopenie Grad 3 oder 4 wurde bei 79,6% dokumentiert. Ein Tumorlyse-Syndrom wurde bei 3,7% und eine QT-Verlängerung bei 1,9% beobachtet. Bei 50% musste die Venetoclax-Therapie und bei 48,1% die Gilt-Therapie abgebrochen werden. „Die Kombination Gilteritinib plus Venetoclax ist für Patienten mit einer r/r FLT3-mutierten AML eine vielversprechende Option, da sie in vielen Fällen zu einer molekularen Clearance führt“, so der Studienautor Naval Daver, Houston.

PS

Quelle: ASH 2021, Abstract #691

AML Neue Strategien

Neue Strategien bei der AML

- Sabatolimab ist ein Checkpoint-Inhibitor, der gegen TIM-3 auf den Immunzellen und myeloischen Zellen gerichtet ist. Im Rahmen einer open-label Phase-Ib-Studie wurde die Substanz in Kombination mit einer hypomethylierenden Substanz bei Patienten mit einem MDS (hohes und sehr hohes Risiko) oder einer AML untersucht. Bei den MDS-Patienten betrug die ORR 56,9%, die mediane DoR 16 Monate, bei Erreichen einer CR 21,5 Monate. Das geschätzte PFS liegt bei 51,9%. Bei Patienten mit einer neu diagnostizierten AML betrug die ORR 40% und die mediane DoR 12,6 Monate, bei Patienten mit einer CR 23,6 Monate. Die 12-Monats-PFS lag bei 27,9%. #244
- Die Kombination Azacitidin plus Venetoclax und Magrolimab, einem gegen CD14 und gegen den Makrophagen Checkpoint gerichteten monoklonalen Antikörper, zeigte eine vielversprechende Wirkung bei älteren Patienten mit einer neu-diagnostizierten und mit einem hohen Risiko-assoziierten AML. 15 von 16 (94%) Patienten erreichten eine CR/CRi. Die 8-Wochenmortalität lag bei 9,7%. Bei Patienten mit einer TP53-Mutation betrug die CR/CRi-Rate 100%, die CR-Rate 86%, MRD-negativ wurden 57%. #371
- Bei Patienten mit einer neu diagnostizierten AML zeigte die Gabe von Idarubicin zusätzlich zur Induktions- und Konsolidierungstherapie mit Venetoclax plus Fludarabin plus Cytarabin plus Granulozyten-stimulierendem Faktor eine sehr gute Wirksamkeit. Die ORR betrug 98%, die CR-Rate 73%. Eine MRD-Negativität wurde bei 92% der Patienten mit einer CR erreicht. Nach einem medianen Follow up von 3,8 Monaten konnten 66% einer allogenen Stammzelltransplantation zugeführt werden. Das OS und die EFS waren noch nicht erreicht. Bei Patienten mit einer TP53-Mutation waren die Ergebnisse schlechter.

PS

Quelle: ASH 2021, Abstract #701

FLT3mut AML

Dreier-Kombination auch als First line statt Chemotherapie

Mit dem TKI Gilteritinib (Gil) steht die erste zielgerichtete Therapie für Patienten mit einer FLT3mut AML zur Verfügung. Bisher wurde die Substanz vorwiegend bei Patienten mit einer r/r AML eingesetzt, wobei sich die Kombination von Gil plus Venetoclax plus Azacitidin einer intensiven Chemotherapie als überlegen erwies. Für ältere Patienten, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, gilt heute die Kombination Azacitidin plus Venetoclax als Standard in der First line. Doch mit dieser Kombination können nur kurze Remissionen erreicht werden und zwar wegen des Auftretens von FLT3-Mutationen.

Jetzt wurden im Rahmen einer Phase 1/2-Studie wurde die Dreier-Kombination Gil plus Azacitidin plus Venetoclax bei Patienten untersucht, die sich entweder unter der Chemotherapie refraktär verhielten bzw. ein Rezidiv entwickelten (15 Patienten) oder die bei einer neu diagnostizierten AML nicht für eine Chemotherapie in Frage kamen (11 Patienten). Gil wurde in einer Dosierung von 80 bis 120 mg täglich eingesetzt.

In der r/r-Gruppe lag die ORR bei 67% (10 Patienten). Davon erreichten 7% eine CR, 20% eine CRi und 40% eine MLFS. Bei vier dieser 10 Patienten entwickelte sich im weiteren Verlauf ein Relaps und zwei Patienten verstarben. Vier Patienten sind noch am Leben. Bei einem medianen Follow up von 9,9 Monaten betrug das mediane DoR 9 Monate und das mediane OS 10,5 Monate.

In der Patienten-Gruppe, die nicht für eine Chemotherapie geeignet waren und bei denen die Dreier-Kombination als First line eingesetzt wurde, erreichten 73% (8 Patienten) eine CR, 9% (1 Patient) eine CRi und 18% (2 Patienten) eine MLFS. Zwei Patienten konnten einer HSCT zugeführt werden. Bei einem medianen Follow up von 3,8 Monaten entwickelte keiner dieser Patienten ein Rezidiv und 1 Patient verstarb an einer Sepsis.

PS

Quelle: ASH 2021, Abstract #696

Klonale Hämatopoese

Ein Schutz vor Morbus Alzheimer?

Eine klonale Hämatopoese von unbestimmtem Potenzial (CHIP) ist die Folge einer Mutation in den hämatopoetischen Stammzellen. Kommen mehrere Mutationen zusammen, so kann dies zu einer hämatologischen Neoplasie wie z.B. einer Leukämie führen. Da durch solche Mutationen Effektor-T-Lymphozyten aktiviert werden, könnte, so die Vermutung, eine CHIP auch die Atheromatose (Herzinfarkt, Schlaganfälle) und Entzündungsprozesse begünstigen. Auch die Mikroglia, die die myeloischen Zellen des Gehirns darstellt, wird bei einer CHIP beeinflusst. Diese spielt bei der Pathogenese des Morbus Alzheimer eine wichtige Rolle. Solche Beobachtungen lassen eigentlich vermuten, dass eine klonale Hämatopoese mit einem erhöhten Risiko für die Manifestation eines Morbus Alzheimer einhergehen könnte.

In einer Assoziationsstudie mit 5.730 Personen ist man dieser Frage dann auch erstmals nachgegangen. Doch überraschenderweise fand sich, dass genau das Gegenteil der Fall ist. Bei bestimmten Genmarkern in den hämatopoetischen Stammzellen wurden weniger Plaques und Störungen der neurofibrillären Struktur beobachtet. Das Risiko für eine Alzheimer-Demenz war bei Personen mit CHIP um 38% niedriger. Bei Autopsien von Verstorbenen fand sich eine CHIP-Mutation in der Mikroglia. Diese Daten sprechen dafür, dass eine Mikroglia mit CHIP-Mutation besser in der Lage ist, die schädlichen Ablagerungen von Beta-Amyloid zu beseitigen.

PS

Quelle: ASH 2021, Abstract #5

Einfach Frei^{1,2}

Erleada
 Apalutamid Filmtabletten

EINFACH STARK
 mit signifikantem Überlebensvorteil^{1,2,a}
FREI
 in der Therapiesequenz des
 Prostatakarzinoms^{1,2,b}
EINFACH FÜR ALLE
 mHSPC Patienten^{2,c}
 nmCRPC Patienten^{1,d}

KASSENZULÄSSIG
BEI mHSPC^{3,#}

Aggressives r/r NHL

Tisagenlecleucel enttäuscht in der BELINDA-Studie

In einer randomisierten Phase-3-Studie (BELINDA-Studie) wurde die CAR-T-Zelltherapie Tisa-cel mit der Standardchemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation bei 322 Patienten mit einem aggressiven r/r NHL verglichen. Nach einem Follow up von 10 Monaten ergab sich beim EFS kein signifikanter Unterschied. Es betrug 3 Monate. 28% der Patienten in beiden Studienarmen zeigten ein vollständiges Ansprechen auf die Therapie und auch bei der Gesamtansprechrate ergab sich kein Unterschied (46% bei Tisa-cel vs. 43% bei Standardtherapie). In der Tisa-cel-Gruppe verstarben 10 Patienten, in der Vergleichsgruppe 13 Patienten.

PS

Quelle: ASH 2021, Abstract #LBA6

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

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

GEKÜRZTE FACHINFORMATION ERLEADA®

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

AML AGILE-Studie

Ivosidenip/Azacitidin ist IVO-Monotherapie überlegen

Nach den Ergebnissen der AGILE-Studie verbessert bei der AML die Kombination IVO plus AZA im Vergleich zu der Kombination IVO plus Placebo signifikant EFS, OS und die klinische Response (CR, CRh, ORR) und dies mit einem guten Sicherheitsprofil.

Bei 6-10% der Patienten mit einer AML finden sich somatische Mutationen der Isocitratdehydrogenase 1 (IDH1). Ivosidenip (IVO) ist ein oral verfügbarer potenter Inhibitor des mutierten IDH 1 (mIDH1) – Enzyms. Zugelassen ist die Substanz für Erwachsene mit einer rezidierten bzw. refraktären mIDH1 AML und für Erwachsene mit einer AML und einem Alter \geq 75 Jahre oder mit Komorbiditäten, so dass sie für eine intensive Chemotherapie nicht in Frage kommen. Erste Daten aus einer Phase 1b-Studie mit 23 Patienten zeigen, dass die Kombination Ivosidenip plus Azacitidine (AZA) ein gutes Sicherheitsprofil zeigt und eine gute klinische Wirkung entfaltet.

Jetzt wurde diese Kombination in einer globalen, doppelblinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase 3-Studie untersucht (AGILE-Studie). Eingeschlossen wurden 146 Patienten mit einer mIDH1-AML, wobei die Kombination IVO plus AZA mit IVO plus Placebo verglichen wurde. Als primärer Endpunkt wurde das Ereignisfreie Überleben (EFS) nach 24 Wochen festgesetzt. Sekundäre Endpunkte sind CR-Rate, OS, CR + CR mit partieller hämatologischer Erholung (CRh) und ORR. Bei 75% der Patienten handelte es sich um eine neu diagnostizierte AML, bei 25% war die AML entweder refraktär oder rezidivierend.

Die Auswertung nach 24 Wochen zeigte beim EFS einen signifikanten Vorteil der Kombination mit einer HR von 0,33 ($p = 0.001$). Das mediane OS lag unter der Kombination IVO plus AZA bei 24 Monate, unter Placebo nur bei 7.9 Monate (HR 0,44). Bei der kompletten Remission (CR) waren es 47,2% vs. 14,9%. Bei der medianen Zeit bis zur CR vergingen 4,3 bzw. 3,8 Monate. Bei der Raten an CR + CRh sind die Vergleichszahlen 52,8% vs. 17,6%. Die ORR betrug in der Kombi-Gruppe 62,5% vs. 18,9% in der Placebo-Gruppe. Bzgl. Nebenwirkungen betrug die Vergleichswerte bei Nausea 42,3% unter der

Kombi vs. 38,4% unter Placebo, beim Erbrechen 40,8% vs. 26,0%, bei Diarrhoeen 35,2% vs. 35,6%, beim Fieber 33,8% vs. 39,7%, bei der Anämie 31,0% vs. 28,8%, bei der febrilen Neutropenie 23,9% vs. 34,2%, bei der Thrombozytopenie 28,2% vs. 20,5% und bei Pneumonie 23,9% vs. 31,5%. 93,0% vs. 94,5% entwickelten eine Nebenwirkung Grad \geq 3. „Alle Endpunkte wurden mit der Kombination signifikant verbessert und dies bei einem guten Sicherheitsprofil“, so das Fazit des Studienautors Professor Hartmut Döhner, Ulm.

PS

Quelle: ASH 2021, Poster #697

ZUMA-7-Studie

Axicaptagene-Ciloleucel ist dem Standard of Care in der Second line überlegen

Bisher wird die CAR-T-Zell-Therapie beim LBCL erst dann eingesetzt, wenn zwei Therapieoptionen (CIT/HDT-ASCT) versagt haben. Jetzt konnte erstmals gezeigt werden, dass die CAR-T-Zell-Therapie mit Axi-Cel dem Standard of Care d.h. einer Platin-basierten Chemotherapie in der Second line überlegen ist.

Die CAR-T-Zell-Therapie hat die Behandlungsmöglichkeiten beim r/r LBCL revolutionär verbessert; denn bisher gab es keine überzeugenden Therapiemöglichkeiten für Patienten mit einem refraktären bzw. rezidierten Verlauf nach einer First line-Chemoimmuntherapie und einer Second line- Hochdosis-Chemotherapie mit einer anschliessenden ASCT (HDT-ASCT). Doch ein Teil der Patienten toleriert die Second line-Chemotherapie nicht oder diese wirkt nicht, so dass sie nicht für eine ASCT in Frage kommen. Bisher wurde eine CAR-T-Zell-Therapie erst nach einer HDT-ASCT eingesetzt, wenn diese nicht erfolgreich war. Doch es stellt sich die Frage, ob diese Therapie evtl. früher, d.h. statt der HDT eingesetzt werden sollte, um somit auch mehr Patienten einer ASCT zuführen zu können. Dieser Frage ist man im Rahmen der ZUMA-7-Studie nachgegangen und zwar mit Axi-Cel, die gegen CD19 gerichtet ist. ZUMA-7 ist eine randomisierte Phase 3-Studie mit 359 LBCL-Patienten mit einem frühen Rezidiv oder einer Refraktärität im Rahmen der First line-Therapie, bei der der Standard of Care (SOC), d.h. eine Platin-basierten Chemotherapie mit Axi-Cel verglichen wurde. Primärer Endpunkt der Studie war das EFS, sekundäre Endpunkte das ORR und OS. Die Aus-

wertung nach einem medianen Follow up von 24,9 Monaten zeigte einen deutlichen Benefit für Axi-Cel. Das EFS konnte von 2.0 Monate unter SOC auf 8,3 Monate unter Axi-Cel gesteigert werden. Die 24 Monats-EFS-Rate stieg von 16% auf 41%. Beim ORR standen 83% unter Axi-Cel 50% unter SOC gegenüber. Bei der Rate an CR waren es 65% vs. 32%. Auch beim OS ergab sich ein Trend zugunsten von Axi-Cel, der Unterschied war aber nicht signifikant. Grad 3-Nebenwirkungen wurden in der Axi-Cel-Gruppe bei 91%, unter SOC bei 83% beobachtet. 1 Patient in der Axi-Cel-Gruppe und 2 Patienten in der SOC-Gruppe verstarben. Ein \geq Grad 3-CRS trat bei 6% und \geq 3-Neuropathien bei 21% auf. „ZUMA-7 zeigt erstmals, dass mit Axi-Cel im Vergleich zu SOC das mediane EFS um mehr als das Vierfache, nach zwei Jahren noch um das 2,5-fache, die Rate an kompletten Remissionen um das Zweifache verbessert werden und auch die Rate an Patienten, die anschliessend einer Stammzelltransplantation zugeführt werden können, verdoppelt wird“, so Studienautor Professor Frederick L. Locke, Tampa. Deshalb empfehle sich der Ersatz der CIT/HDT-ASCT durch Axi-Cel für die Second line beim r/r LBCL.

PS

Quelle: ASH 2021, Abstract #2

Die Kongresszeitungen vom medinfo Verlag

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

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



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 rezidiertes diffus großzelliges B-Zell-Lymphom

Referenzen:

1. Fachinformation POLIVY® unter www.swissmedinfo.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.

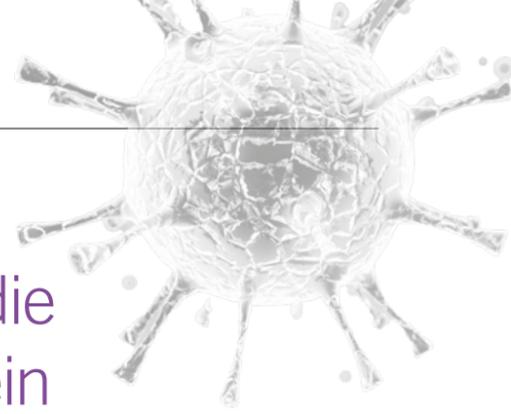
▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Fachinformation POLIVY® auf www.swissmedinfo.ch.

POLIVY® (Polatuzumab vedotin). **I:** Polivy® ist in Kombination mit Bendamustin und Rituximab zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem/refraktärem diffus großzelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) indiziert, die nicht als Kandidaten für eine hämatopoetische Stammzelltransplantation infrage kommen. **D:** 1.8 mg/kg Polivy® i.v. alle 3 Wochen in Kombination mit Bendamustin und Rituximab für 6 Zyklen. **KI:** Überempfindlichkeit auf Polatuzumab vedotin oder einen der Hilfsstoffe. **VM:** Polivy wird mit Myelosuppression, peripherer Neuropathie, Infektionen, progressiver multifokaler 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.swissmedinfo.ch. **Stand:** Juni 2021



Roche Pharma (Schweiz) AG
4052 Basel

 **POLIVY®**
polatuzumab vedotin



Fortgeschrittenes follikuläres Lymphom

Obinutuzumab-Kurzinfusion findet hohe Akzeptanz bei Ärzten und Patienten

Die Möglichkeit einer Obinutuzumab (Gazyvaro®)-Kurzinfusion im Rahmen der Immunchemotherapie bei bisher unbehandelten Patienten mit einem fortgeschrittenen FL ist ein wesentlicher Fortschritt, da dadurch viel Zeit eingespart und die Lebensqualität verbessert wird. besteht Bedarf an neuen Therapieoptionen.

Patienten mit einem follikulären Lymphom (FL) zeigen bei der Initialtherapie nur wenig Symptome und eine gute Lebensqualität im Unterschied zu denjenigen Patienten mit einem Rezidiv. Deshalb sollte die primäre Immunchemotherapie nicht nur effektiv sondern auch gut verträglich sein und die Lebensqualität nicht beeinträchtigen. Die GALLIUM-Studie zeigte, dass die Gabe von Obinutuzumab plus Chemotherapie gefolgt von einer Obinutuzumab-Erhaltungstherapie diesem Anspruch voll und ganz gerecht wird. Vorteilhaft für Ärzte und Patienten ist, dass diese Kombination als Kurzinfusion verabreicht werden kann. Dadurch kommt es zu einer Ersparnis von Zeit und Ressourcen und die Therapie ist für den Patienten auch komfortabler. Im Rahmen der GAZELLE-Studie wurde die Immunchemotherapie mit Obinutuzumab bei Patienten mit einem bisher unbehandelten fortgeschrittenen FL untersucht, wobei Obinutuzumab dann, wenn im 1. Zyklus keine infusionsbedingte Reaktion Grad 3 oder mehr aufgetreten war, ab dem 2. Zyklus als Kurzinfusion über 90 Minuten appliziert wurde. Diese Form der Therapie erwies sich als sehr sicher. Beim 2. Zyklus wurde keine infusionsbedingte Reaktion Grad 3 beobachtet und in den darauf folgenden Zyklen jeweils nur einmal eine solche Komplikation Grad 3.

Per Protokoll erhielten 110 von 113 Patienten zumindest einmal die Kurzinfusion. Das mediane Alter betrug 62 Jahre. 62% der Patienten waren im Stadium IV, 51% zeigten B-Symptome, 45% eine bulky disease und 45% wurden nach der FLIPI-Klassifikation als Hoch-Risiko-Patienten eingestuft.

60% der Ärzte gaben an, dass durch die Kurzinfusion ca. 2 Stunden an Infusionszeit pro Applikation eingespart werden konnten. Mehr als 65% der Ärzte empfanden die Kurzinfusion als sehr angenehm und auch für die Patienten als komfortabler. Mehr als 95% der Ärzte bevorzugten die Kurzinfusion. „Durch die Kurzinfusion von Obinutuzumab wird bei Patienten mit einem fortgeschrittenen follikulären Lymphom der Zeitaufwand wesentlich verringert und der Patientenkomfort und die Lebensqualität verbessert“, so der Studienautor Dr. Peter Trask.

▶PS

Quelle: ASH 2021, Abstract #1345

Chronisch lymphatische Leukämie

Therapieziel sollte die MRD-Negativität sein

Die Therapie der CLL hat in den letzten Jahren durch die Einführung neuer zielgerichteter Substanzen grosse Fortschritte gemacht. Bei der prognostischen Beurteilung und der Therapiesteuerung spielt das Erreichen einer MRD-Negativität eine wesentliche Rolle, wie neue Daten zeigen. Dieses Ziel wird mit Ibrutinib/Venetoclax häufiger erreicht als mit Chlorambucil/Obinutuzumab

Die Quantifizierung einer minimalen Resterkrankung nach einer Chemoimmuntherapie oder nach Gabe von Venetoclax plus einem CD20-Antikörper hat sich als prognostischer Prädiktor für das PFS bei der CLL bewährt und ist deshalb heute etabliert. Ob dies auch für die Kombination Venetoclax plus dem BTK-Inhibitor Ibrutinib gilt, dieser Frage ist man im Rahmen der GLOW-Studie nachgegangen.

VISION-HO141-Studie

Diese Daten zeigen, dass es sinnvoll sein könnte, die weitere Therapie entsprechend des MRD-Status zu individualisieren. Dies wurde in der VISION-HO141-Studie untersucht. Eingeschlossen wurden 225 Patienten mit einer CLL, die alle zunächst mit 15 Zyklen Ibrutinib/Venetoclax behandelt wurden. War danach MRD im peripheren Blut und Knochenmark noch nachweisbar, wurde die Therapie mit Ibrutinib fortgeführt. 36% der Patienten erreichten einen MRD-Abfall auf unter 10⁻⁴. Diese MRD-negativen Patienten wurden in einem Verhältnis 1:2 randomisiert entweder mit Ibrutinib als Erhaltungstherapie (A) weiterbehandelt oder sie erhielten keine weitere Therapie (B).

98% der Patienten, die nicht weiter behandelt wurden (B), waren nach einem Jahr noch progressionsfrei. Von den MRD-negativen Patienten behielten etwa drei Viertel diesen Status auch ein Jahr nach Induktion der MRD-Negativität, unabhängig davon, ob sie mit Ibrutinib weiterbehandelt wurden oder nicht (75% vs. 71%). Die Beendigung der Therapie erhöhte die Sicherheit. Patienten ohne die Ibrutinib-Erhaltungstherapie entwickelten keine kardiovaskulären Nebenwirkungen. Bei Fortführung der Ibrutinib-Therapie trat bei 3% Vorhofflimmern, bei 7% eine Hypertonie und bei 9% Blutungsereignisse vom Grad 2/3 auf. „Durch das Weglassen einer BTK-Inhibitor-Erhaltungstherapie bei MRD-negativen Patienten werden Nebenwirkungen verhindert, ohne dass man dadurch eine Progression riskiert“, so der Studienautor Professor Carsten Utoft Niemann, Kopenhagen. Ein eventuell erneuter Anstieg der MRD lasse sich mit einer erneuten zielgerichteten Induktionstherapie mit Ibrutinib/Venetoclax auffangen.

▶PS

Quelle: ASH 2021, Abstract #70, #69

Myeloproliferative Neoplasien

Was gibt es Neues bei der PV und MF?

- Bei der Polycythämia vera besteht eine enge Korrelation zwischen der JAK2VF-Last und der Inzidenz an venösen Thromboembolien, aber das Risiko für eine arterielle Thrombose wird durch die JAK2VF-Last nicht beeinflusst. Die VTE können schon vor der PV-Diagnose auftreten. Eine multivariable Analyse bestätigt die PV als unabhängigen Risikofaktor für eine zukünftige VTE. #237
- Die REVEAL-Studie ergab, dass auch ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer VTE und erhöhten Blutbildwerten besteht. Von 106 Patienten mit einem thrombotischen Ereignis hatten 30 ein arterielles Ereignis bzw. eine tiefe Beinvenenthrombose, wobei ein erhöhter Hämatokrit-Wert (> 45%), eine Leukozytose und eine Thrombozytose mit einem erhöhten Risiko assoziiert waren. Diese Daten unterstützen die Notwendigkeit, Blutbild-Werte in die Risikostratifizierungs- und Behandlungsstrategien bei Patienten mit einer PV in die klinische Praxis einzubeziehen. #239
- Die Wirksamkeit und die Sicherheit von Ruxolitinib konnte auch bei älteren Patienten (über 75 Jahre) mit einer PV, die resistent bzw. intolerant gegenüber Hydroxyurea waren, dokumentiert werden. Doch bei älteren Patienten erfolgte häufiger eine Dosisreduktion (45,2% vs. 28,6%). #2581
- Bei der PV kommt es zu einer Down-Regulation des Hpcidins, was zu einer Eisenüberlastung führt und somit Aderlässe erforderlich macht. Rusfertide ist ein Hpcidin-Mimetikum. Erste Daten zeigen, dass sich unter einer solchen Therapie die Erythrozyten-Indizes und Eisenparameter normalisieren, die Symptome günstig beeinflusst werden und bei allen Patienten keine Notwendigkeit mehr für Aderlässe besteht, und dies ohne thrombotisches Risiko. #388
- Bei Patienten mit einer Myelofibrose konnte in der COMFORT I & COMFORT II-Studie die überlegene Wirksamkeit von Ruxolitinib im Vergleich mit Placebo oder der besten verfügbaren Therapie dokumentiert werden. In einer gepoolten Post-hoc-Analyse beider Studien zeigte sich, dass sich eine frühzeitige Intervention positiv auf das Outcome auswirkt. Die beste Prognose hatten Patienten, bei denen mit Ruxolitinib innerhalb von 12 Monaten nach Diagnosestellung begonnen wurde. #1505
- Das vaskuläre Risiko bei der MF wird sowohl vom IPSS-Score als auch von einer JAK2-Mutation beeinflusst. #236
- Fedratinib konnte in der FREEDOM-Studie seine gute Wirksamkeit unter Beweis stellen. Doch ein Problem sind die Nebenwirkungen wie Erbrechen Übelkeit, Diarrhoe, Thiaminmangel und Wernicke-Enzephalopathie. Doch mit prospektiven Strategien lassen sich diese Nebenwirkungen verhindern oder gut beherrschen. #389
- Eine allogene Stammzelltransplantation mit reduzierter Intensität ist bei MF-Patienten in der Akzelerationsphase gleich effektiv und von gleicher prognostischer Bedeutung wie eine Transplantation in der chronischen Phase der MF. Doch das Relapse-Risiko ist mit 31% vs. 15% doppelt so hoch. #314
- Bei einer COVID19-Infektion ist das Absetzen von Ruxolitinib ein starker unabhängiger Risikofaktor für Tod.

▶PS

Quelle: ASH 2021, Poster #315

Beta-Thalassämie

Gentherapie auch im Langzeitverlauf erfolgreich

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

Die Beta-Thalassämie ist eine schwere genetisch determinierte Erkrankung, die neben Erythrozytentransfusionen auch eine Eisendepletion erfordert, um eine Eisenüberladung des Körpers zu verhindern. Die Erkrankung wird durch eine Mutation des HbB-Gens verursacht. BCL11A ist der zentrale Transkriptionsfaktor, der normalerweise die Produktion von fetalem Hb in den roten Blutzellen inhibiert. Dies führt dann zur Bildung des adulten Hb. Bei der Thalassämie ist das BCL11A-Gen defekt mit der Folge, dass zu wenig adultes Hb gebildet wird. Eine Anhebung des fetalen Hb durch eine Aktivierung bzw. Ersatz von BCL11A ist deshalb ein wirksames Therapiekonzept. Seit kurzem steht mit betibeglogene autotemcel (beti-cel) eine ex vivo-Gentherapie mit einem lentoviralen Vektor zur Verfügung, die einen kurativen Ansatz bietet, indem sie zu einer dauerhaft vermehrten Bildung von adultem Hb führt. Dabei handelt es sich um eine einmalige Therapie. In ersten Studien der Phase 1/2 und 3 konnte gezeigt werden, dass diese Gentherapie zu einem Anstieg des Hb führt, so dass die Notwendigkeit für Erythrozyten-Transfusionen entfällt.

Jetzt wurden erstmals Ergebnisse der Phase 3-Langzeitstudie (LTF-303) nach einem 7jährigen Follow up von 51 Patienten der Phase 1/2-Studie vorgestellt. Therapieziel war ein dauerhafter Hb-Anstieg auf fast normale Werte ohne Notwendigkeit für eine Erythrozytentransfusion. Dies konnte bei 68% der Patienten der Phase 1/2-Studien und bei 86% der Phase-3-Studie erreicht werden. Aber nicht nur das Hb stieg an, sondern es kam unter der Gentherapie auch zu einer Normalisierung der Eisenhomöostase, so dass keine Eisen-Depletionstherapie mehr erforderlich war. Ein Stopp der Eisen-Chelation gelang durch beti-cel bei 72% der Patienten der Phase-3-Studie. «Die Gentherapie bietet die Chance einer dauerhaften Heilung der beta-Thalassämie», so der Studienautor Professor Alexis A. Thompson, Chicago. ▼PS

Quelle: ASH 2021, Abstract #573

CAR-T-Zell-Therapie beim r/r LBCL

Abtagen Maraleucel bewährt sich in der Second Line

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lisocabtagen maraleucel (Liso-cel) in der Second line wurde im Rahmen der TRANSFORM-Studie bei Patienten mit einem r/r grosszelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) untersucht.

Patienten mit einem DLBCL haben eine schlechte Prognose, wenn der Tumor refraktär ist oder innerhalb von ≤ 12 Monaten nach der First Line-Therapie rezidiert, auch dann, wenn eine Salvage-Chemotherapie und eine ASCT durchgeführt wurde. Für solche Patienten bietet die CAR-T-Zell-Therapie eine vielversprechende neue Option.

Mit Liso-cel steht ein solches Präparat zur Verfügung, welches gegen CD19 gerichtet ist. In der TRANSCEND-Studie zeigte das Präparat bei Patienten mit einem r/r DLBCL eine ORR von 73% und eine CR-Rate von 53% bei einem Grad ≥ 3 CRS-Risiko von 2% und einem Grad ≥ 3 Neuropathie-Risiko von 10%.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Liso-cel in der Second line wurde jetzt in einer randomisierten Studie bei 184 Patienten mit einem r/r LBCL mit einer supportiven Therapie verglichen (TRANSFORM-Studie). Die Auswertung ergab eine signifikante Verlängerung von EFS und PFS. Das EFS stieg von 2,3 Monate auf 10,1 Monate, das PFS von 5,7 auf 14,8 Monate (HR 0,406, $p = 0,0001$). Die Rate an CR konnte mit Liso-cel von 39% auf 66% gesteigert werden. Das Risiko für ein EFS-Ereignis wurde um 65% gesenkt. OS-Daten liegen noch nicht vor, doch es zeigt sich ein Trend zugunsten von Liso-cel.

Das CRS-Risiko betrug 49%, davon 37% mit Grad 1 und 11% mit Grad 2. Nur bei einem Patienten wurde ein CRS Grad 3 beobachtet. Die Rate an Neuropathien betrug 12%, davon nur 4% mit Grad 3. Grad 4 oder 5 einer Neuropathie wurde nicht dokumentiert. «Diese Daten der Transform-Studie belegen die überzeugende Wirksamkeit und das günstige Sicherheitsprofil von Liso-cel in der Second line beim DLBCL», so der Studienautor Professor Manali Kamdar, Denver. ▼PS

Quelle: ASH 2021, Abstract #91

POLARIX-Studie

DLBCL: Pola-R-CHP ist R-CHOP überlegen

Im Rahmen der POLARIX-Studie wurde bei Patienten mit einem DLBCL in der First line die Kombination Polatuzumab Vedotin plus Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Prednison (Pola-R-CHP) mit der Kombination Rituximab, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison (R-CHOP) verglichen. Die Kombination mit dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat reduzierte das Risiko für eine Progression um 27%.

R-CHOP ist der bisherige Standard in der First line beim DLBCL. Doch 40% der Patienten können damit nicht geheilt werden. Somit besteht Bedarf an neuen Strategien. Dazu gehört das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polatuzumab Vedotin, das gegen CD79b gerichtet ist. Im Rahmen der POLARIX-Studie wurde die Kombination Pola-R-CHP mit R-CHOP verglichen.

Dabei handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Studie mit 879 DLBCL-Patienten in einem medianen Alter von 65 Jahren. Die Auswertung erfolgte nach einem medianen Follow up von 28,2 Monaten. Die PFS-Rate war in der Pola-R-CHP-Gruppe statistisch signifikant höher als in der R-CHOP-Gruppe (76,7% vs. 70,2%; $p < 0,02$). Auch beim EFS fand sich ein Vorteil in der Pola-R-CHP-Gruppe. Beim PET-CT am Ende der Therapie ergab sich kein signifikanter Unterschied bzgl. einer kompletten Remission (78% vs. 74%). Das gleiche gilt für das OS. Doch das DFS signalisiert eine etwas längere Wirkdauer bei Pola-R-CHP. 23% in der Pola-R-CHP-Gruppe und 30% in der R-CHOP-Gruppe benötigten eine sekundäre Therapie (Radiotherapie 9,3% vs. 13,0%, Stammzelltransplantation 3,9% vs. 7,1%, CAR-T-Zell-Therapie 2,0% vs. 3,6%).

Das Sicherheitsprofil beider Strategien war vergleichbar (AEs Grad 3-4: 57,7% vs. 57,5%; AEs Grad 5: 3,0% vs. 2,3%; periphere Neuropathie: 52,9% vs. 53,9%). «Pola-R-CHP ist eine neue vielversprechende Option für die First line beim DLBCL», so der Studienautor Professor Herve Tilly, Rouen. ▼PS

Quelle: ASH 2021, Abstract #LBA-1

Hochrisiko-AML

Umfassende Aufklärung über die Prognose schützt vor Übertherapie

Patienten mit einer Hoch-Risiko-AML haben eine schlechte Prognose. Doch dies ist betroffenen Patienten und auch den behandelnden Ärzten nicht immer bewusst und/oder wird falsch wahrgenommen, was Auswirkungen auf die Intensität der Behandlung haben kann

Im Rahmen einer Studie wurde bei 200 Patienten mit einer Hoch-Risiko-AML das Stadium der adäquaten Aufklärung und der sich daraus ergebenden Konsequenzen analysiert. Als solche Hoch-Risikopatienten wurden folgende Gruppen definiert.

- eine neu diagnostizierte AML in einem Alter ≥ 60 Jahre
- refraktäre oder rezidierte AML.

Solche Patienten wurden analysiert dahingehend, ob und welche Phasen der Aufklärung sie durchlaufen hatten:

- präemptives Gespräch bereits bevor es zu einer Verschlechterung gekommen ist
- antizipatorisches Gespräch vor der akuten klinischen Verschlechterung
- informatorisches Gespräch nach Eintritt der klinischen Verschlechterung.

Unterschieden wurde zwischen Patienten mit kompletter, eingeschränkter oder fehlender Kommunikation bzgl. der Risikoeinschätzung.

86% der Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung über die schlechte Prognose komplett und zutreffend informiert und 8,5% lehnten daraufhin lebensverlängernde Massnahmen ab. Von der richtigen Einschätzung der Prognose bis zum Tod vergingen im Durchschnitt zwei Tage. 57% durchliefen nur die ersten beiden Phasen. 60,5% der Patienten wurden erst in der dritten Phase über die schlechte Prognose aufgeklärt. Der Anteil dieser Patienten, die dann noch eine intensive Behandlung erhielten, lag zwischen 20 und 30%. 42% dieser Patienten wurden dann einer palliativen Therapie zugeführt.

«Diese Daten zeigen, dass bei Hochrisiko-AML-Patienten Gespräche über die schlechte Prognose häufig zu spät erfolgen und deshalb nicht selten noch intensive therapeutische Massnahmen eingeleitet werden, die die Prognose nicht mehr beeinflussen können», so Professor Hannah R. Abrams, Boston. ▼PS

Quelle: ASH 2021, Poster #109

MGUS

Wie effektiv ist ein generelles Screening?

Das Multiple Myelom (MM) entwickelt sich aus einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS). Bisher gibt es keine zuverlässigen Daten über die Prävalenz und das Risiko für die Entstehung eines MM bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein MM. Als solche gelten Patienten mit einem oder mehreren doppelesträngigen schweren und leichtkettigen Gammopathien (HC-MGUS).

Eingeschlossen in diese Beobachtungsstudie (iStopMM-Studie) wurden 3.487 Personen mit einem Alter ab 40 Jahren und einem hohen Risiko für ein MM. Die MGUS-Prävalenz lag altersabhängig zwischen 2,3% und 12,9%. Männer waren mit 5,9% signifikant häufiger betroffen als Frauen (4,1%). Die Personen wurden in 3 Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 ohne weitere Diagnostik und Therapie, Gruppe 2 wurde betreut nach den Kriterien der Internationalen Myeloma Working Group, Gruppe 3 mit intensiver Weiterbetreuung. Innerhalb von drei Jahren wurden in Gruppe 3 signifikant häufiger eine myeloproliferative Erkrankung diagnostiziert als in den Gruppen 1 und 2 (bei 133 Patienten in Gruppe 3, bei 9 Patienten in Gruppe 1 und bei 92 Patienten in Gruppe 2). Diese Daten zeigen, dass eine frühe Erkennung einer MGUS möglich ist. Doch sollte man mit einer generellen Empfehlung für ein MGUS-Screening bei Gesunden warten, bis endgültige Ergebnisse der Studie insbesondere Daten zum Überleben und der Lebensqualität vorliegen.

Eine weitere Auswertung der Studie ergab, dass die Prävalenz eines Smoldering Multiplen Myeloms bei über 40-Jährigen 0,53% beträgt. ▼ PS

Quelle: ASH 2021, Abstract #152 #151

MEHR LEBENSZEIT – DANK IMBRUVICA®¹⁻⁴
 Lebensverlängernde CLL-, MCL- und MW-Therapie*¹⁻⁴

- Die einzige gezielte Therapie mit 83% OS nach 60 Monaten in der CLL Erstlinie¹
- Nur eine Tablette täglich⁵
- Erwiesene Langzeitwirksamkeit und handhabbares Nebenwirkungsprofil¹⁻⁴

* in CLL 1. und 2. Behandlungstherapie, MCL in 2. Behandlungstherapie und MW in 1. und 2. Behandlungstherapie (5)

Referenzen:

1. Burger JA et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia*. 2020;34(3):787-798. 2. Munir T. et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019 Dec; 94(12): 1353-1363. 3. Rule S et al. Ibrutinib for the treatment of relapsed/refractory mantle cell lymphoma: extended 3.5-year follow-up from a pooled analysis. *Haematologica*. 2019;104(5): e211-e214 4. Buske C. et al. Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III INNOVATE Study. *J Clin Oncol*. 2022 Jan 1;40(1):52-62 5. IMBRUVICA® Fachinformation unter swissmedinfo.ch (Stand September 2021) Auf Anfrage können die Publikationen zur Verfügung gestellt werden.

Gekürzte Fachinformation IMBRUVICA®

IMBRUVICA® Ibrutinib 140mg Kapseln. IMBRUVICA 140 / 280 / 420 / 560mg Filmtabletten. I: Erwachsene mit Mantelzelllymphom (MCL), charakterisiert durch Translokation t(11;14) u./od. Expression von Cyclin D1, in denen kein partielles Ansprechen erreicht wurde mit vorheriger Therapie od. die eine Progression nach der vorherigen Therapie gezeigt haben. Erwachsene mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die nicht vorbehandelt sind u. für die eine Fludarabin-basierte Immunchemotherapie in voller Dosis nicht in Frage kommt, od. die mind. eine vorangehende Therapie erhalten haben, od. die eine 17p-Deletion od. eine TP53-Mutation aufweisen. Erwachsene ≤ 70 Jahre mit nicht vorbehandelter CLL ohne 17p-Deletion und ohne TP53 Mutation in Kombination mit Rituximab. Erwachsene mit Morbus Waldenström (MW), die mind. eine vorangehende Therapie erhalten haben od. zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, welche für eine Chemo-Immuntherapie nicht in Frage kommen. Erwachsene mit symptomatischem MW in Kombination mit Rituximab ab der ersten Linie D: 1 x tgl., oral. MCL: 560mg, CLL und MW: 420mg, KI: Überempfindlichkeit auf Wirkstoff od. einen der Hilfsstoffe. WH: Blutungsbedingte Ereignisse; Leukostase; Tumorlysesyndrom; Milzruptur; Infektionen; Zytopenien; interstitielle Lungenerkrankheit; Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz; Zerebrovaskuläre Vorfälle, Nicht-melanomartöser Hautkrebs; Virus-Reaktivierung; arterielle Hypertonie; Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) Keine Anwendung in Schwangerschaft. Weitere WHs. www.swissmedinfo.ch. Hilfsstoffe: Lactose; Natrium. UAW: Sehr häufig: Neutropenie, Thrombozytopenie, Diarrhöe, Erbrechen, Stomatitis, Übelkeit, Obstipation, periphere Ödeme, Fieber, Infektion d. oberen Atemwege, Pneumonie, muskuloskeletale Schmerzen, Muskelkrämpfe, Arthralgie, Kopfschmerz, Blutung, Bluterguss, Bluthochdruck, Hautausschlag, Infektion d. Haut, erhöhtes Blutkreatinin, Hyperurikämie, Lymphozytose, Schwindel. Häufig: Nicht-melanomartöser Hautkrebs, Basalzellenkarzinom, Plattenepithelkarzinom, febrile Neutropenie, Leukozytose, Nasenbluten, Sinusitis, Petechien, Hypokaliämie, periphere Neuropathie, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachyarrhythmie, Herzinsuffizienz, Sepsis, Harnwegsinfektion, Interstitielle Lungenerkrankheit, Onychoklasie, Urtikaria, Erythem, Verschwommensehen. Weitere UAW s. Compendium. IA: u.a. CYP3A-Inhibitoren u. -Induktoren; Grapefruitsaft. Packungen: Ibrutinib 140mg Kapseln à 90, 120 (zurzeit nicht im Handel). IMBRUVICA 140 / 280 / 420 / 560mg Filmtabletten à 28. Kassenzulässig; L. Abgabekat.: A. Ausführliche Informationen: www.swissmedic.ch oder www.swissmedinfo.ch ZulassungsinhaberIn: Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug (FKL_CH_CP-220547)

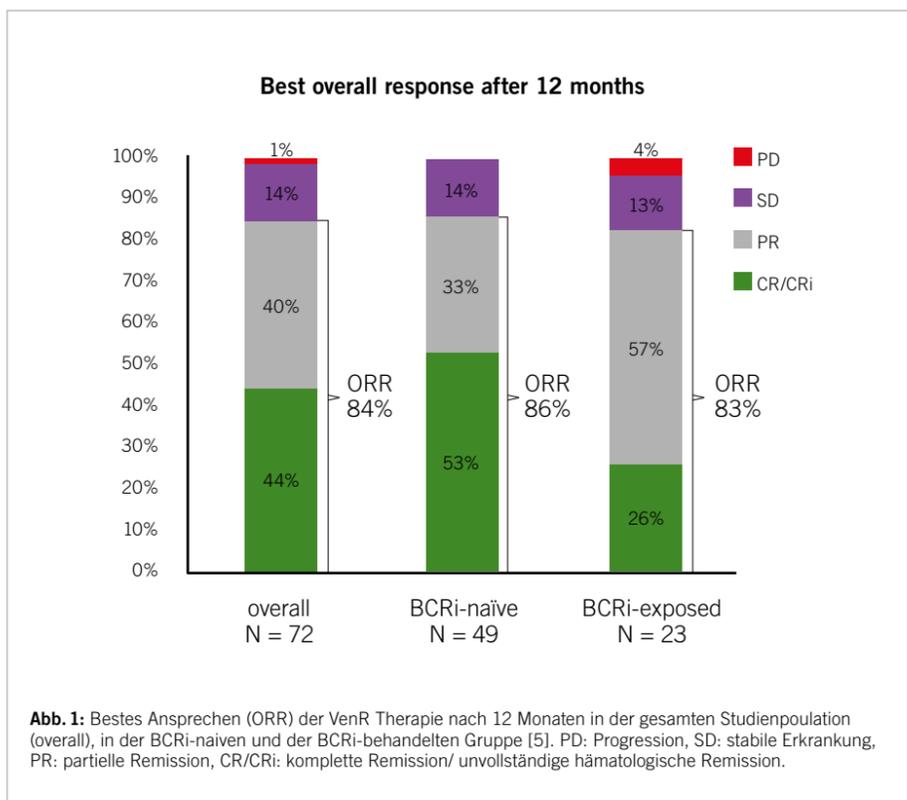
CP-288950_01/2022

Rezidierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie (R/R CLL)

Real-Life Studie zur Behandlung von CLL mit Schweizer Beteiligung

Die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit rezidivierender/refraktärer (R/R) CLL haben sich in den letzten Jahr vervielfältigt. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlungsoption Venetoclax in Kombination mit Rituximab (VenR) wurde nun unter Alltagsbedingungen in der DACH-Region (Deutschland, Schweiz, Österreich) untersucht und an der Jahrestagung der American Society of Hematology (ASH) 2021 präsentiert. Die R/R CLL Patienten waren entweder mit B-Zell Rezeptor Inhibitoren (BCRi) vorbehandelt oder BCRi-naiv und wurden gemäss der Zulassung von VenR im jeweiligen Land behandelt. In beiden Gruppen, aber besonders bei den BCRi-naiven Patienten, waren die Ergebnisse vielversprechend. Die Schweizer Studiendaten kamen vom Institut für Onkologie in Bellinzona.

Behandelnde Ärzte können bei CLL dank grosser Fortschritte in den letzten Jahren zwischen verschiedenen Therapiemöglichkeiten wählen (1). Bisherige Studien und zuletzt auch eine retrospektive Kohorten-Studie zeigten gute Wirksamkeit der Option Venetoclax + Rituximab (VenR) bei R/R CLL (2-4). Am ASH-Kongress 2021 wurden Ergebnisse der laufenden prospektiven, nicht-interventionellen Studie VerVe vorgestellt, welche die Effektivität und Verträglichkeit des B-Zell-Lymphom-2-Inhibitors Venetoclax in Kombination mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab bei R/R CLL unter Alltagsbedingungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz analysiert. Konkret zeigte der Hämatologe Dr. med. Davide Rossi, Ospedale Regionale di Bellinzona, Daten zur Wirksamkeit bei BCRi-naiven und BCRi-behandelten Patienten (5).



Effektivität von VenR in BCRi-naiven und BCRi-behandelten Patienten

In der VerVe-Studie werden 99 Patienten mit R/R CLL aus der DACH-Region mit VenR Therapie gemäss der Zulassung im jeweiligen Land behandelt. 59 der Patienten sind BCRi-naiv und 33 BCRi-vorbehandelt. In der BCRi-behandelten Gruppe erhielten 4 Patienten eine Chemo(immuno)therapie und 29 Patienten eine BCRi-Therapie als letzte vorherige Massnahme. Obwohl die BCRi-behandelten Patienten einen höheren Anteil von Vorbehandlung, Komorbiditäten und genetischen Risikofaktoren zeigten, war das beste Ansprechen auf VenR innerhalb von 12 Monaten (ORR) in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar (5, 6). Der Anteil von Patienten, die eine komplette Remission (CR) oder eine unvollständige hämatologische Remission (CRi) erreichten, war in der BCRi-naiven Gruppe (53%) allerdings doppelt so hoch wie bei den BCRi-behandelten Patienten (26%) (5). Nach einer mittleren Nachverfolgungszeit von 315 Tagen bei BCRi-naiven und 371 Tagen bei BCRi-behandelten Patienten wurden hohe Raten von erwartetem 12-monatigen progressionsfreien Überleben (PFS, 87%) und Gesamtüberleben (OS, 89%) in der gesamten Studienpopulation gemessen. Auch hier war die VenR Wirksamkeit mit 95% PFS und 95% OS in der BCRi-naiven Gruppe höher als in der Gruppe von Patienten mit BCRi-Vorbehandlung, in der eine PFS-Rate von 74% und eine OS-Rate von 78% erzielt wurde (6).

Verträglichkeit von VenR in R/R CLL Patienten

Zum Zeitpunkt des Kongresses hatten 83 Patienten die Aufdosierung von Venetoclax vollendet, aber kein Patient hatte die 24-monatige Therapie abgeschlossen (5). Der gemittelte Nachverfolgungszeitraum für Tolerierbarkeit war 11,5 Monate (0,4-29,2) in der gesamten Population, 11,5 (0,4-28,2) bei BCRi-naiven und 12,9 Monate (0,5-29,2) bei BCRi-behandelten Patienten (6). 19 Studienteilnehmer brachen die VenR Therapie vorzeitig ab, davon 7 wegen Nebenwirkungen (AE/SAE). Alle Fälle von Tumolyse-Syndrom (TLS), insgesamt 11, traten während der Aufdosierungsphase auf (5).

Fazit

Die Wirksamkeit und Tolerierbarkeit von VenR sind basierend auf diesen Real-Life Daten in beiden Gruppen hoch und vergleichbar zu früheren Studien (2, 5). Dass BCRi-naive Patienten mehr von der VenR Behandlung profitieren konnten als die Gruppe mit BCRi-Vorbehandlung (5), weist darauf hin, dass diese Patienten aufgrund von Risikofaktoren und Komorbiditäten grössere therapeutische Herausforderungen mit sich bringen.

red.

Literatur:

- Cuneo A et al. Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: Chemoimmunotherapy, Treatment until Progression with Mechanism-Driven Agents or Finite-Duration Therapy? *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2019. 11(1): e2019024.
- Seymour JF et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 2018. 378(12): 1107-1120.
- Seymour JF et al. Four-year analysis of MURANO study confirms sustained benefit of time-limited venetoclax-rituximab (VenR) in relapsed/refractory (R/R) chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Blood*, 2019. 134(Supplement_1): 355.
- Mato AR et al. Optimal sequencing of ibrutinib, idelalisib, and venetoclax in chronic lymphocytic leukemia: results from a multicenter study of 683 patients. *Ann Oncol*, 2017. 28(5): 1050-1056.
- Rossi D et al. Safety and Effectiveness of Venetoclax in combination with Rituximab in BCRi-naive and BCRi-exposed Patients with Relapsed/Refractory CLL Under Real-Life Conditions – Data from the Observational VerVe Study. Poster 3735, Presented at ASH Annual Meeting, December 11- 14 2021, Atlanta, USA and virtually, 2021.
- Rossi D et al. Safety and Effectiveness of Venetoclax/Rituximab in BcrI-Naive and BcrI-Exposed Patients with Relapsed/Refractory CLL Under Real-Life Conditions – Data from the Observational Verve Study. Oral Poster Presentation ASH 2021, 2021.

Multipl. Myelom

Isatuximab bereichert die Induktionstherapie

Für Patienten mit einem neu-diagnostizierten Multiplen Myelom (NDMM) ist die Induktionstherapie mit Lenalidomid plus Bortezomib plus Dexamethason ein Standard (RVd). Im Rahmen einer Phase III-Studie (GMMG-HD7-Studie) wurde die zusätzliche Gabe des Anti-CD38 monoklonalen Antikörpers (CD38-moAb) Isatuximab untersucht.

Eingeschlossen in diese randomisierte, open label-Studie wurden 662 Patienten mit einem NDMM. Alle Patienten waren für eine Transplantation geeignet. Sie erhielten randomisiert zusätzlich zur Standardtherapie (RVd) den Anti-CD28-Antikörper Isatuximab. Primärer Endpunkt der Studie war die MDR-Negativität, bestimmt mittels NGF, sekundäre Endpunkte die CR-Rate und die Sicherheit. 5,4% in der Isa-Gruppe und 10,6% in der RVd-Gruppe mussten die Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen.

35,6% der Patienten mit RVd und 50,1% mit Isa-RVd erreichten den primären Endpunkt. Bzgl. CR-Rate ergab sich kein signifikanter Unterschied (21,6% vs. 24,2%). Die Rate an „very good partial response or better“ (≥VGPR) war unter Isa-RVd höher (77,3% vs. 60,5%). Unter RVd kam es bei 4,0%, unter Isa-RVd bei 1,5% zu einer Progression.

Unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 traten bei 61,3% in der RVd-Gruppe und bei 63,6% in der Isa-RVd-Gruppe auf. Bei Komplikationen des Blut- bzw. lymphatischen Systems waren es 16,8% vs. 25,8%, bei Infektionen 10,4% vs. 13,0% und bei Neuropathien 10,1% vs. 8,5%. «Die Ergebnisse zeigen, dass im Rahmen der Induktionstherapie bei NDMM-Patienten mit der zusätzlichen Gabe von Isatuximab die Rate an MDR-negativen Patienten erhöht wird und dies ohne, dass die Toxizität zunimmt», so der Studienautor Professor Hartmut Goldschmidt, Heidelberg.

PS

Quelle: ASH 2021, Abstract #463

INDIKATIONS-
ERWEITERUNG¹
VENCLYXTO®
für AML^{1, †}

CLL 2. LINIE

VENCLYXTO®
+ RITUXIMAB¹



A CHANCE TO BREAK FREE

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



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

- Signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS) gegenüber BR^{2,3}
- Tiefes Ansprechen (uMRD) assoziiert mit längerem PFS nach 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 AML¹**

⁰ gegenüber BR

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

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

† Ausgenommen sind Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL)

AML: akute myeloische Leukämie; **BCL-2:** B-cell 2 lymphoma (B-Zellen 2 Lymphom); **BR:** Bendamustin + Rituximab; **CLL:** chronische lymphatische Leukämie; **PFS:** progression-free survival (progressionsfreies Überleben); **R/R CLL:** 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 Rituximab. **KI:** Überempfindlichkeit gegen Inhaltsstoffe. Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn und während Aufdosierungsphase (CLL) oder Johanniskraut-Zubereitungen (alle Patienten). **IA:** Vorsicht bei der Anwendung von CYP3A-, P-gp-, BCRP-Inhibitoren/-Substraten, CYP3A-Induktoren, Gallensäure-Komplexbildnern, Statinen und Warfarin; Dosisanpassungen können notwendig sein. **UW:** Sehr häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/10$): Sepsis, Pneumonie, Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Lymphopenie, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, verminderter Appetit, Schwindel/Synkope, Kopfschmerzen, Hämorrhagie, Hypotonie, Dyspnoe, Durchfall, Stomatitis, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Verstopfung, Arthralgie, Asthenie, Fatigue, BilirubinKonzentration im Blut erhöht, Gewichtsabnahme. **P:** Venclyxto Filmtabletten, 10 mg (10 oder 14 Tabletten), 50 mg (5 oder 7 Tabletten) oder 100 mg (7, 14 oder 112 Tabletten) in Blisterpackungen. Liste A; kassenzulässig mit Limitatio. **Z:** AbbVie AG, Alte Steinhäuserstrasse 14, 6330 Cham, Tel. (+41) 41 399 15 00 (V6).

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

abbvie

FL Mosunetuzumab

Mosunetuzumab ist wirksam und gut verträglich

Im Rahmen einer Phase I/II-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des bispezifischen Antikörpers Mosunetuzumab bei Patienten mit einem rezidierten bzw. refraktären follikulären Lymphom und ≥ 2 Vortherapien untersucht.

Das follikuläre Lymphom (FH) ist charakterisiert durch eine hohe Rezidivrate, wobei die Dauer der Remission nach jeder neuen Therapielinie kürzer wird. d.h. der Tumor wird immer refraktärer. Somit besteht dringender Bedarf an neuen Therapiestrategien. Ein neuer vielverspre-

chender therapeutischer Ansatz ist der bispezifische gegen CD20 und CD3 gerichtete Antikörper Mosunetuzumab (Mosun), der T-Zellen in die Lage versetzt, dass sie die malignen Lymphomzellen eliminieren können. Jetzt wurde Mosun im Rahmen einer Phase I/II-Studie untersucht.

Aufgenommen wurden 90 Patienten mit einem r/r FH und mehr als 2 Vortherapien (Anthracycline, ASCT, PI3K-Inhibitoren, IMiDs, BTK-Inhibitoren und CAR-T-Zellen). Bei einem medianen Follow up von 12,9 Monaten fanden sich eine ORR von 78,9% und eine CR-Rate von 57,8%. Der Vorteil

konnte in allen präspezifizierten Subgruppen dokumentiert werden. Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen betrug 1,4 Monate. Die mediane Zeit bis zum ORR war noch nicht erreicht. Das EFS nach 12 Monaten lag bei 65,4% aller Responder und bei 80,1% der CR-Patienten. Das mediane PFS betrug 17,9 Monate. Bei 44,4% trat ein CRS auf, meist leichter Art. Es war die häufigste Nebenwirkung. Ansonsten wurden Fatigue (36,7%), Kopfschmerzen (31,1%), febrile Neutropenie (28,9%), Hypophosphatämie (13,3%) und Pruritus (21,1%) berichtet. Nur vier Patienten mussten die Therapie mit Mosun abbrechen. «Bei diesen intensiv vorbehandelten FL-Patienten hat sich der bispezifische Antikörper bewährt, er verspricht eine tiefe und anhaltende Remission»; so die Studienautorin Professor L. Elizabeth Budde, Duarte. **PS**

Quelle: ASH 2021, Abstract #127

DARZALEX® – Von Beginn an mehr Zeit[#] für besondere Momente^{1,2}

[#] Alle zugelassenen Kombinationen mit DARZALEX® ab der 1. Linie des neudiagnostizierten, nicht-transplantfähigen Multiplen Myeloms zeigen signifikant längere Zeit bis zur Progression in der nächsten Therapielinie oder Tod (PFS2) vs. Vergleichsarm.^{3,5-9}

>5 von 10 Patienten in der 1. Linie mit DRd nach 5 Jahren weiter ohne Progression⁴

66.3% OS-Rate nach 5 Jahren⁴

DARZALEX® SC
verabreicht in
3–5 Minuten^{1,3}

GEKÜRZTE FACHINFORMATION DARZALEX®
Darzalex® SC/Darzalex®: I: Als Monotherapie für Patienten mit multiplen Myelom (MM), die mind. 3 frühere Therapielinien erhalten haben, einschliesslich >1 Proteasomen-Inhibitors (PI) und >1 immunmodulatorischen Wirkstoffs (IMiD) oder welche gegenüber >1 PI und IMiD doppel-refraktär waren; in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd) od. Bortezomib und Dexamethason (DvD) für Patienten mit MM, die mind. 1 frühere Therapielinie erhalten haben; in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (DPd) für Patienten mit MM, die mit einem PI und IMiD vorbehandelt wurden und bei denen während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression auftrat (s.c.); in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd) od. Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) für unbehandelte Patienten mit MM, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. In Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (D-VCD) für bisher unbehandelte Patienten mit AL-Amyloidose (Leichtketten-Amyloidose), die keine kardiale Erkrankung NYHA Stadium IIIb oder Stadium IV vorweisen (s.c.). D: Multiples Myelom: i.v.: Erw. 16 mg/kg KG; s.c.: Erw. 1800 mg. DRd/DPd (4-w. Zyklen) u. Monotherapie: Woche 1–8 qw, Woche 9–24 q2w, ab Woche 25 q4w bis zur Progression; D-VMP (6-w. Zyklen): Woche 1–6 qw, Woche 7–54 q3w, ab Woche 55 q4w bis zur Progression (für VMP-Dos. s. Kompendium); DvD (3-w. Zyklen): Woche 1–9 qw, Woche 10–24 q3w, ab Woche 25 q4w bis zur Progression. AL-Amyloidose: s.c.: Erw. 1800 mg. D-VCD (4-w. Zyklen): Woche 1–8 qw, Woche 9–24 q2w, ab Woche 25 q4w bis zur Progression oder bis max. 2 Jahre. KI: Überempfindlichkeit auf Wirkstoff o. einen der Hilfsstoffe. VM: Infusionsbedingte Reaktionen (IRRs). Kardiale unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit AL-Amyloidose. Neutropenie bei Patienten mit geringem Körpergewicht. Neutropenie/Thrombozytopenie, Beeinträchtigung indirekter Coombs-Test, Interferenz Bestimmung vollst. Ansprechens; Verminderte Wirksamkeit bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion; Prophylaxe gegen Reaktivierung von Herpes Zoster Virus; Reaktivierung von Hepatitis B (HBV). Keine Anwendung in Schwangerschaft und während der Stillzeit und in Pat. mit hereditärer Fructoseintoleranz. Weitere VM s. Kompendium. UAW: Sehr häufig: Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Pneumonie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Lymphopenie, Leukopenie, Hypogammaglobulinämie, Appetitmangel, Insomnie, Periphere sensorische Neuropathie, Parästhesie (i.v.), Kopfschmerzen, Hypertonie (i.v.), Husten, Dyspnoe, Diarrhö, Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Arthralgie, Fatigue, periphere Ödeme, Pyrexie, Asthenie, IRRs. Häufig: Infektion der Atemwege, Influenza, Sepsis, Zytomegalievirus-Infektion (i.v.), Hyperglykämie, Hyperkalzämie, Dehydrierung, Synkope, Schwindel, Parästhesie (s.c.), Vorhofflimmern, Hypertonie (s.c.), Lungenödem, Pankreatitis, Juckreiz, Muskelskeletale Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Reaktionen an der Injektionsstelle. Weitere UAW s. Kompendium. IA: Interferenz mit indirektem Coombs-Test und mit SPE- u. IFE-Assays. Packungen: i.v. Konzentrat 20 mg/ml in Durchstechflasche zu 5 ml und zu 20 ml. S.c. 1800 mg in Durchstechflasche zu 15 ml. Abgabekat.: A. Ausführl. Informationen: www.swissmedic.ch oder www.swissmedicinfo.ch. Zulassungsinhaber: Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug [CH_CP-268758]

REFERENZEN: 1. Fachinformation Darzalex® SC (September 2021) unter: <http://www.swissmedicinfo.ch/> 2. Fachinformation Darzalex® (September 2021) unter: <http://www.swissmedicinfo.ch/> 3. Mateos MV et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020 May;7(5):e370-e380. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30070-3. Epub 2020 Mar 23. 4. Facon T et al. Overall Survival Results With Daratumumab, Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Transplant-ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Phase 3 MAIA Study. *EHA 2021 Virtual Late-breaking oral presentation.* June 12th, 2021. 5. Mateos MV et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2020 Jan 11; 395(10218): 132-141. doi:10.1016/S0140-6736(19)32956-3. 6. Bahis N et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia.* 2020 Jul;34(7):1875-1884. doi: 10.1038/s41375-020-0711-6. Epub 2020 Jan 30. 7. Mateos MV et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone Versus Bortezomib and Dexamethasone in Patients With Previously Treated Multiple Myeloma: Three-year Follow-up of CASTOR. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2020 Aug;20(8):509-518. doi: 10.1016/j.clml.2019.09.623. Epub 2019 Oct 9. 8. Kumar S et al. Updated Analysis of Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Patients with Transplant-ineligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): the Phase 3 MAIA Study. *Poster 2276.* 62nd ASH Annual Meeting and Exposition, December 5-8, 2020. 9. Dimopoulos MA et al. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jun;22(6):801-812. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5.

Neu diagnostiziertes MM

Hohe Rate an MDR-Negativität unter Vierer-Kombination mit Daratumumab

Die Vierer-Kombination mit Daratumumab, Carfilzomib, Lenalidomid und Dexamethason (Dara-KRd) mit anschliessender autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation (AHCT) und einer an der MDR orientierten Konsolidierungstherapie führt bei Patienten mit einem neu diagnostizierten MM zu einer hohen Rate an MRD-Negativität.

Die MRD (measurable residual disease) nach der Initialtherapie des MM ist von prognostischer Relevanz für das Langzeit-Outcome. Deshalb sollte eine MRD-Negativität angestrebt werden. Bisher wird die Konsolidierungstherapie aber nicht an der MRD-Negativität orientiert modifiziert. In einer Studie wurde jetzt die Wirksamkeit und Sicherheit von Dara-KRd bei Patienten mit einem neu diagnostizierten MM und auch der Stellenwert der MRD im Hinblick auf die Notwendigkeit und Dauer einer Konsolidierungstherapie nach AHCT untersucht.

Aufgenommen in diese Studie wurden 123 Patienten. Die Patienten erhielten 4 Zyklen Dara-KRd als Induktionstherapie gefolgt von einer AHCT und dann eine Konsolidierungstherapie mit 0, 4 oder 8 Zyklen Dara-KRd orientiert am MRD-Status. Endpunkt der Studie war das Erreichen einer MRD-Negativität (<10⁻⁵). Bei Erreichen einer MRD von 10⁻⁶ sprach man von einer kompletten Response. Die Konsolidierung wurde solange fortgeführt, bis zweimal ein MRD <10⁻⁵ dokumentiert werden konnte. Dann erfolgte eine Therapie-freie Observation mit einer MRD-Kontrolle nach 6 Monaten und anschliessend jährlich. Bei Patienten, die unter Dara-KRd keine MRD-Negativität erreichten, wurde die Konsolidierung

mit Lenalidomid fortgeführt. 43% der Patienten hatten keine Hoch-Risiko zytogenetische Abnormalität, 37% eine und 20% zwei oder mehr solcher Abnormalitäten. Das mediane Alter der Patienten betrug 60 Jahre, das mediane Follow up 25,1 Monate.

Zum Zeitpunkt der Auswertung waren noch 4 Patienten im Studienprotokoll, 84 Patienten wurden MRD-negativ und 20 Patienten wurden mit Lenalidomid weiterbehandelt. Insgesamt wurden 80% MRD-negativ und 66% erreichten ein MRD < 10⁻⁶. Das PFS betrug 87% (91% bei Patienten ohne, 97% bei Patienten mit einem und 58% bei Patienten mit zwei oder mehr Hoch-Risiko-zytogenetischen Abnormalitäten. Nach zwei Jahren betrug das OS 94% (96%, 100%, 75%).

«Diese Daten zeigen, dass die Konsolidierungstherapie MRD-adaptiert erfolgen kann, mit anderen Worten, es gilt diejenigen Patienten zu identifizieren, bei denen eine solche zeitlich begrenzt erfolgen sollte», so der Studienautor Professor Luciano J. Costa, Birmingham.

▼PS

Quelle: ASH 2021, #481

Neu diagnostiziertes MM

Die zusätzliche Gabe von Daratumumab verbessert das Ansprechen auch nach 24 Monaten

Bei Patienten mit einem neu-diagnostizierten MM, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, verbessert eine 24-monatige Erhaltungstherapie mit der Kombination D-R nach einer initialen Induktions-/Konsolidierungstherapie mit D-RVd-Therapie das Ansprechen und die Nachhaltigkeit im Vergleich zu einer alleinigen RVd gefolgt von einer R-Erhaltungstherapie, so das Ergebnis der Phase-II-Studie (GRIFFIN-Studie).

Jetzt wurden eine aktualisierte Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit der Erhaltungstherapie mit Daratumumab (D) nach 24 Monaten vorgestellt. Die Daten nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 27,4 Monate bestätigen erneut signifikant mehr tiefe und dauerhafte Remissionen inklusive stringenter kompletter Remissionen und MRD-Negativität bei Hinzunahme des CD38-Antikörpers Daratumumab. Nach 24 Monaten betrug die Rate an sCR 66,5% bei D-RVd im Vergleich zu 47,4% bei alleiniger RVd (p=0,0096). Bei der MRD-Negativität waren die Vergleichszahlen 62,5% vs. 27,2% (p<0,0001). Sie blieben nach 24 Monaten nahezu konstant: 64,4% vs. 30,1%. Patienten mit einer CR erreich-

ten diese in 78% bzw. 47,5% der Fälle. Die Rate an anhaltender MRD-Negativität über 12 Monate oder länger war unter D-RVd dreimal grösser als unter RVd (44,2% vs. 12,6%). Das mediane PFS wurde noch nicht erreicht. Das geschätzte PFS nach 36 Monaten beträgt 88,9% bei D-RVd und 81,2% bei RVd. «Der Vorteil einer zusätzlichen Gabe von Daratumumab im Hinblick auf die Wirkstärke und Wirkdauer ist auch nach zwei Jahren noch in vollem Umfang gegeben», so der Studienautor Professor Jacob L. Laubach, Boston.

▼PS

Quelle: ASH 2020, Abstract #79



I M P R E S S U M

VERLAG

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

VERLEGERIN & PUBLIZISTISCHE LEITUNG

Eleonore E. Droux

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

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

CHEFREDAKTION

Thomas Becker

REDAKTION

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
Eleonore E. Droux
Regula Patscheider

BERICHTERSTATTUNG

Dr. med. Peter Stiefelhagen
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

COPYRIGHT

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

GERICHTSSTAND&ERFÜLLUNGORT

Zürich

DRUCK:

Werner Druck & Medien AG
Leimgrubenweg 9 • 4053 Basel

ISSN: 2813-0782

Beilage zu «info@onco-suisse»

JETZT NEU:



► Laden Sie sich die neue
medinfo-App herunter!



Tafasitamab plus Lenalidomide vs. Pola-BR, R2, und CAR T

Ergebnisse von RE-MIND2, einer retrospektiven Beobachtungs-Kohortenstudie beim R/R DLBCL

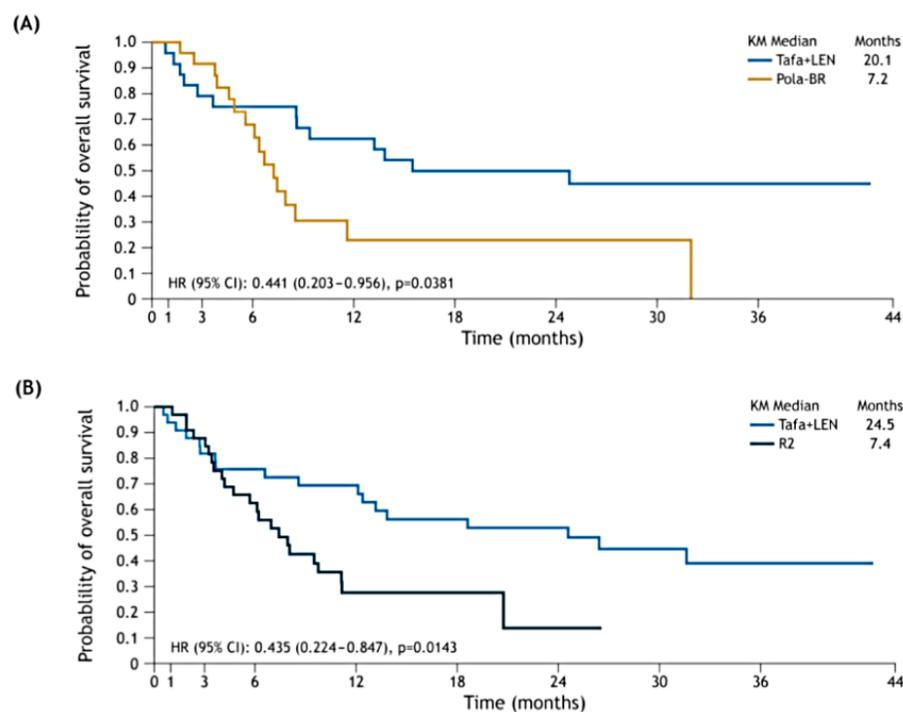
In den NCCN/ESMO-Leitlinien werden für Patienten mit rezidiviertem/refraktärem diffusem grosszelligem B-Zell-Lymphom (R/R DLBCL), die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) nicht in Frage kommen, mehrere Therapien empfohlen. In der einarmigen Phase-II-Studie L-MIND (NCT02399085) wurde die Wirksamkeit des Chemotherapie-freien Behandlungsschemas Tafasitamab + Lenalidomid (LEN) bei dieser Patientengruppe nachgewiesen (1). In Ermangelung randomisierter klinischer Studiendaten verglich RE-MIND2 (NCT04697160), eine retrospektive Kohortenstudie, die Ergebnisse der L-MIND-Studie mit einer vergleichbaren Patientenpopulation, die mit den vom NCCN/ESMO empfohlenen Therapien für Patienten mit R/R DLBCL, die für eine ASCT nicht in Frage kommen, behandelt wurde (2).

Die Daten wurden zwischen dem 1. April und dem 13. November 2020 in akademischen und öffentlichen Krankenhäusern sowie in privaten Praxen in Nordamerika, Europa und im asiatisch-pazifischen Raum retrospektiv erhoben. Um die Übereinstimmung mit den L-MIND-I/E-Kriterien zu gewährleisten, wurden Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit histologisch gesichertem DLBCL in die Studie aufgenommen, die ≥ 2 systemische Therapien für DLBCL erhalten hatten (einschliesslich ≥ 1 Anti-CD20-Therapie).

Für die Hauptanalyse wurden Patienten aus der L-MIND-Kohorte mit Tafasitamab + LEN mit Patienten aus der RE-MIND2-Beobachtungskohorte anhand eines geschätzten Propensity-Score-basierten 1:1-Matchings mit den nächsten Nachbarn verglichen, wobei sechs Ausgangsmerkmale berücksichtigt wurden: Alter (< 70 vs. ≥ 70 Jahre), refraktär gegenüber der letzten Therapielinie (ja vs. nein), Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. 2/3), Vorgeschichte primär refraktär (ja vs. nein), vorangegangene ASCT (ja vs. nein) und Eastern Cooperative Oncology Group Performance (ECOP) Status (0-1 vs. ≥ 2).

Eine Sensitivitätsanalyse wurde unter Verwendung einer Methode zur Gewichtung der inversen Behandlungswahrscheinlichkeit durchgeführt, bei der die durchschnittliche Wirkung der Behandlung auf die Behandelten berechnet wurde, um ausgewogene Kohorten auf der Grundlage von neun Ausgangscharakteristika zu erstellen: Alter, refraktär gegenüber der letzten Therapielinie, Anzahl der vorherigen Therapielinien, Vorgeschichte der primären refraktären Antwort, vorherige ASCT, Ann Arbor-Stadium (I/II vs. III/IV), erhöhte LDH (ja vs. nein), Neutropenie (ja vs. nein) und Anämie (ja vs. nein). Es wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt, bei denen fehlende Ausgangsmerkmale mit Hilfe der Technik der multiplen Imputation berücksichtigt wurden.

Die Daten wurden für Tafasitamab + LEN im Vergleich zu Polatumumab Vedotin +



Bendamustin + Rituximab (Pola-BR), Rituximab + LEN (R2) und CD19 CAR-T-Therapien (CAR-T) dargestellt. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Zu den sekundären Endpunkten gehörten die objektive Ansprechrate (ORR), die vollständige Ansprechrate, das progressionsfreie Überleben und die Dauer des Ansprechens.

Ergebnisse

Von 3454 Patienten aus 200 Zentren wurden 106 bzw. 149 Patienten mit Pola-BR-R2 bzw. CAR-T behandelt. Für die vergleichende Analyse wurden gematchte Patientenpaare durch 1:1-Nearest-Neighbour-Matching erstellt. Die gematchten Paare bestanden aus: Tafasitamab + LEN vs. Pola-BR, n=24 Paare; vs. R2, n=33 Paare; und vs. CAR-T, n=37 Paare.

Ein signifikanter OS-Vorteil wurde mit Tafasitamab + LEN im Vergleich zu Pola-BR (HR: 0,44, 95% CI: 0,20-0,96; p=0,038) und R2 (HR=0,44, 95% CI: 0,22-0,84; p=0,014) gefunden (Abbildung 1A-B). Es gab dagegen keinen signifikanten Unterschied im OS-Vorteil zwischen Tafasitamab + LEN und CAR-T (HR=0,95, 95% CI: 0,47-1,91; p=0,891).

Die ORR betrug 62,5 % (15/24) für Tafasitamab + LEN gegenüber 58,3% (14/24) für Pola-BR (p=1,000), 63,6% (21/33) gegenüber 30,3% (10/33) für R2 (p=0,013) und 59,5% (22/37) gegenüber 75,7% (28/37) für CAR-T (p=0,214). Auch bei anderen sekundären Endpunkten wurden mit Tafasitamab + LEN bessere Ergebnisse erzielt (Tabelle 1). Die Ergebnisse stimmen mit denen aus den Sensitivitätsanalysen überein.

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser retrospektiven Kohortenanalyse deuten darauf hin, dass die neuartige Kombination aus Tafasitamab und LEN den Gesundheitszustand von Patienten mit R/R DLBCL, die für eine ASCT nicht in Frage kommen, im Vergleich zu den von der NCCN/ESMO empfohlenen Therapien signifikant verbessern und das Überleben verlängern kann. Tafasitamab + LEN verbesserte die Überlebensergebnisse im Vergleich zu Pola-BR und R2 in eng aufeinander abgestimmten Patientenpopulationen. Vergleichbare Ergebnisse wurden für Tafasitamab + LEN gegenüber CAR-T beobachtet. Obwohl diese Daten auf einer begrenzten Patientenzahl basieren, könnten sie im Zusammenhang mit neuen Therapien für R/R DLBCL klinisch relevant sein. Auch wenn dieses Studiendesign randomisierte Daten nicht ersetzt, hat es doch höhere Evidenz als ein Vergleich zwischen verschiedenen Studien.

▼red.

Literatur:

- Duell J et al Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica* 2021 Aug 19. doi: 10.3324/haematol.2021.279802. Online ahead of print.
- Nowakowski GS, Yoon DH, Mondello P, et al. Tafasitamab plus lenalidomide versus Pola BR, R2, and CAR T: comparing outcomes from RE-MIND2, an observational, retrospective cohort study in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Presented at: 2021 ASH Annual Meeting and Exposition; December 11-14, 2021; Atlanta, GA. Abstract 183.

Quelle: Nowakowski GS, Yoon DH, Mondello P, et al. Tafasitamab plus lenalidomide versus Pola BR, R2, and CAR T: comparing outcomes from RE-MIND2, an observational, retrospective cohort study in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. Presented at: 2021 ASH Annual Meeting and Exposition; December 11-14, 2021; Atlanta, GA. Abstract 183.



Kurz und knapp

Hämophilie A und B

Fitusiran ist eine neue vielversprechende Option

Die einmal monatlich prophylaktische Gabe von Fitusiran reduziert im Vergleich zur einmal täglichen Gabe von Faktor-Konzentraten das Blutungsrisiko.

Die Substitutionstherapie bei der Hämophilie ist mit einer Reihe von Problemen assoziiert. So muss das Präparat mindestens zweimal wöchentlich und zwar intravenös appliziert werden. Außerdem bilden ca. 25 – 30% der Patienten Inhibitoren, die die Wirksamkeit der Substitution abschwächen oder sogar vollständig aufheben, so dass nur noch die Möglichkeit der Bypass-Medikation besteht. Um diese Probleme zu umgehen, wurden in den letzten Jahren neue Therapiestrategien entwickelt, die in absehbarer Zeit einen Paradigmenwechsel bei der Therapie der Hämophilie einleiten dürften. Dazu gehört das RNAi-therapeutische-Targeting-Antithrombin Fitusiran.

Bei Fitusiran handelt es sich um ein kurzes RNA-Stück (RNAi), das mit der mRNA für die Translation in das Protein Antithrombin interferiert. Dadurch wird diese mRNA in mehrere Bruchstücke gespalten, was zu einer Verhinderung der Translation und somit zu einer zielgerichteten Abschaltung des Antithrombin-Gens führt. In einer entsprechenden Phase-2-Studie bei Patienten mit einer Hämophilie A oder B kam es zu einer Abnahme des Antithrombins um ca. 80%, wodurch die Blutungsrate drastisch auf 1 pro Jahr bei Patienten mit Inhibitoren und auf 0 bei Patienten ohne Inhibitoren gesenkt werden konnte. Das Präparat muss nur einmal monatlich subkutan verabreicht werden.

Jetzt wurde Fitusiran einmal monatlich in einer randomisierten Studie mit der einmal täglichen Faktor-Substitution verglichen, wobei 120 Patienten (93 Patienten mit einer Hämophilie A und 27 Patienten mit einer Hämophilie B) ohne Inhibitoren 2 : 1 randomisiert wurden. Die Behandlungsdauer betrug neun Monate. 29 Tage nach Therapiebeginn lag die geschätzte jährliche Blutungsrate unter Fitusiran bei 0, unter der Faktor-Substitution bei 21,8. Dies bedeutet eine Risikoreduktion von 89,9% (p < 0,0001). Die geschätzte spontane jährliche Blutungsrate wurde mit Fitusiran um 91,7% gesenkt im Vergleich zur Substitution, die geschätzte jährliche Gelenkblutungsrate um 90,3%.

Seltene Nebenwirkungen waren Gallensteine, Cholezystitis, Infekte der unteren Atemwege und Asthma. Zwei Patienten mussten die Fitusiran-Therapie beenden. Tödliche Komplikationen traten nicht auf.

▼PS

Quelle: ASH 2021, Abstract #LBA-3