31.5.–4.6.2023

ASCO 2023

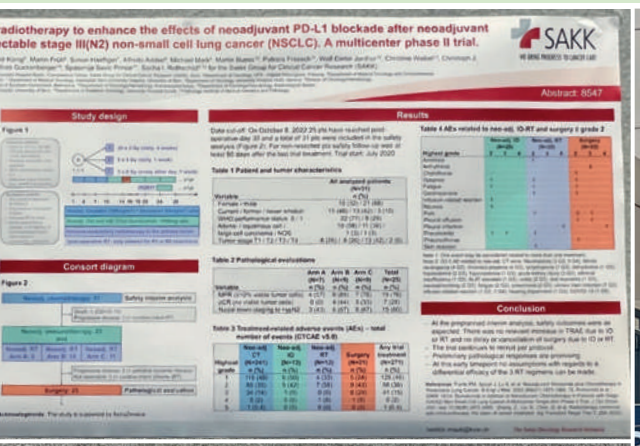
CHICAGO

8.–11.6.2023

EHA 2023

Frankfurt

Kongressausgabe der **info@onco-suisse**



BEST OF ASCO 2023

Auch dieses Jahr nahmen wir den Weg nach Chicago an den Kongress der ***A**merican **S**ociety of **C**linical **O**ncology* wieder auf uns.
Bereits an der *Immigration* sah man, dass Corona definitiv als beendet erklärt wurde, die Warteschlange an der Passkontrolle hatte Gotthard ähnliche Verhältnisse angenommen! Auch im Kongress-Gebäude war – im Gegensatz zum vorherigen Jahr – wieder Normalität eingekehrt. Nur die allgegenwärtigen Alkoholspender, die kaum mehr genutzt wurden, und vereinzelte Kongressteilnehmer mit Maske erinnerten an die Pandemie.
Dass die Forschung trotz Pandemie keinen vollständigen Stopp gemacht hat, beweisen die vielen Highlights und zum Teil Resultate vom diesjährigen ASCO, die *practice changing* sind und über die Sie in unserer Kongresszeitung lesen. Ferner finden Sie Interviews mit PD Dr. Richard Cathomas, Prof. Reinhard Dummer, Prof. Martin Früh, PD Dr. Michael Mark und Dr. Egle Ramelyte.
Stolz sind wir auch, dass wir vor Ort mit Schweizer Experten ein Video organisieren konnten zu den Themen:
Dr. med. Tämer Philip El Saadany, Chur, Thema: **SAKK 80/19 Raucher Studie,** Prof. Dr. med. Martin Früh, St. Gallen & PD Dr. med. Michael Mark, Chur: **Thoraxmalignome,** Dr. med. Michael Schwitter, Chur: **Mammakarzinome,** Dr. med. Andreas Müller, Winterthur: **Gynäkologische Tumore,** Dr. med. Alexander Siebenhüner, Schaffhausen: **Obere Gastrointestinaltumore,** Prof. Dr. med. et phil. nat. Markus Jörger, St. Gallen: **Frühe klinische Studien,** PD Dr. med. Richard Cathomas, Chur: **Urogenitalkarzinome.**
Die Videos finden Sie auf unserer Homepage oder unserer App.

Wir wünschen Ihnen bei der Lektüre viel Vergnügen.
Prof. Dr. med. Roger von Moos & Eleonore E. Droux

ONKOLOGIE

FULVESTRANT XIROMED

Fulvestrant füllt die therapeutische Lücke nach Versagen der Aromatase-Hemmer

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

Fulvestrant zeigt keine Kreuzresistenz gegenüber zuvor eingesetzten Hormontherapien.[2]

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

1 Fulvestrant for advanced breast cancer. Med Letter 2002, 44, 65–66.
2 Robertson JF et al. Endocrine treatment options for advanced breast cancer – the role of fulvestrant. Eur J Cancer 2005. 41. 346–356

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

*

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

www.xiromed.ch
info@xiromed.ch
+41 (0)41 726 06 08

Xiromed SA, Cham

2022.06-1

XIROMED
Generika mit Herz

Elderly CLL:

IVO versus IO, mehr ist nicht immer besser, aber cave Covid (Alliance A041702)

Kontinuierlich Ibrutinib im Ibrutinib/Obinutuzumab IO ist einer der Standards für ältere CLL Patienten, wobei die molekulare Remissionstiefe nicht hoch ist. Venetoclax zusätzlich gegeben, IVO, kann die Remissionsqualität (uMRD) deutlich verbessern wie Studien gezeigt haben, und damit möglicherweise die kontinuierliche Therapie von Ibrutinib im IVO-Arm.
In dieser multizentrischen randomisierten Phase 3 Studie für ältere CLL Patienten (zuerst >70 dann auch >65Jahre) wurde IO verglichen mit einer zeitlich limitierten IVO Therapie, welche nach vordefinierten Ansprechkriterien zeitlich limitiert wurde. Primärer Endpunkt war der Vergleich des PFS bei therapienaiven älteren CLL Patienten. Im IVO-Arm wurde Venetoclax ab 3. Zyklus bis Ende 14.Zyklus verabreicht. Dann wurde mit CT, KM-Biopsie und zentralisierter flusszytometrischer MRD-Bestimmung die Remissionsqualität bestimmt. CR Patienten im IVO-Arm mit nicht mehr nachweisebarer MRD (uMRD) konnten die Therapie stoppen und die anderen wurden weiterbehandelt bis zu Progression oder unakzeptabler Toxizität.
Die im Zeitraum Januar 2019-July 2022 rekrutierten und 1:1 randomisierten 465 Patienten (IO:232, IVO:233) wurden nach Risikokriterien stratifiziert (Rai-Stadium, del17p13.1 mit FISH-Methode) und 431 Patienten waren evaluierbar. Das mediane Alter betrug 74 Jahre, 67% waren Männer. 55% hatten ein Stadium Rai 3-4 und eine del17p in 13% aller Patienten. Bei einem medianen Follow-up von 14 Monaten, war das PFS von IO 87.5% versus 85% für IVO. Nach 18 Monaten war das OS 90% im IO-Arm und 87% im IVO-Arm (HR, 1.34; 95% CI, 0.80-2.25; P =.26). Aber die CR-Rate The complete war 31.3% für IO und 68.5% für IVO und die uMRD-Rate war 33.3% für IO und 86.8%,füpr IVO!
Ereignisse wurden 29 im IO-Arm (4 Progressionen, 23 Todesfälle, und 2 Patienten starteten eine andere Therapie) versus 35 im IVO-Arm (7 Progressionen und 28 Todesfälle). Die vordefinierte "futility boundary" für das PFS war damit überschritten zugunsten von IO mit einer HR von 1.2 (95% CI: 0.73-1.97) ! Hauptgrund für die häufigen Todesfälle war Covid: 11 COVID-19 Tote im IO-Arm, 19 im IVO-Arm. Mit einem Herausrechnen (Censoring) der Covid-Toten rechnet sich für das PFS die HR mit 0.82 (95% CI: 0.44-1.53) zugunsten von IVO! Die Rate an Grad >3 Toxizität und Therapieabbrüchen war in beiden Armen vergleichbar.
Somit konnte in dieser PFS-Analyse kein Vorteil von IVO gegenüber IO im Zeitraum der Covid-Pandemie nachgewiesen werden und ein längerer Follow-up muss zeigen, ob sich im späteren Verlauf doch noch ein Vorteil für IVO zeigen könnte. Ein grosser Vorteil ist allerdings nicht mehr zu erwarten und gefährliche Pandemien und Epidemien sind leider auch in Zukunft zu erwarten.

Prof. em. Dr. med. Thomas Cerny (ThC)

Woyach JA, Yin J, Brown JR, et al. Results of a phase 3 study of IVO vs IO for previously untreated older patients (pts) with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and impact of COVID-19 (Alliance). ASCO 2023. June 2-6, 2023. Abstract 7500.

Carvykti (Cilta-Cel) überzeugt bei vorbehandelten Patienten mit Lenalidomid-Refraktärem Myelom

Nachdem die CAR-T Therapie mit dem gegen BCMA gerichteten Carvykti (Ciltacabtagen-Autoleucel) bereits die Zulassung für die 4+ Linien Therapie beim Multiplen Myelom der FDA im letzten Jahr erhalten hatte, liegt nun die erste Analyse der randomisierten offenen internationalen Phase-3 Studie (CARTITUDE-4) vor, welche die Wirkung nach mindestens einer Therapie bei Lenalidomid refraktären Patienten untersucht. Der primäre Endpunkt war das PFS. Die Studie wurde gleichzeitig zur Präsentation am ASCO auch im NEJM publiziert (San-Miguel, NEJM 2023).
Es wurden total 419 Patienten 1:1 randomisiert, welche bereits 1-3 Therapie-Linien erhalten hatten (einschliesslich Proteasomen-Inhibitoren (PI) und IMIDs). Nach der Apherese erhielten die 208 Patienten in der Cilta-Cel-Gruppe wenn nötig eine kurze überbrückende Therapie mit PVd oder DPd (nach Wahl des Arztes) und 5-7 Tage nach der T-Zell Entnahme die Cilta-Cel-Infusion. In der Kontrollgruppe erhielten die 211 Patienten eine SOC (Standard of Care) Therapie mit PVd oder DPd (nach Wahl des Arztes) bis zur Progression.
Nach einem medianen Follow-up von 16 Monaten betrug das PFS in der Kontrollgruppe 11.8 Monate und wurde in der Verumgruppe noch nicht erreicht (HR, 0.26; 95%, CI, 0.18 - 0.38; P<0.001). Das PFS nach einem Jahr war 75.9% (95% CI, 69.4 to 81.1) in der Verumgruppe und 48.6% (95% CI, 41.5 to 55.3) in der Kontrollgruppe. Die OR-Rate war 84.6% in der Verumgruppe vs. 67.3% in der Kontrollgruppe, die CR-Rate betrug 73.1% vs. 21.8%. Todesfälle (alle Ursachen) traten in 39 Patienten der Verumgruppe und in 46 Patienten auf (HR 0.78; 95% CI, 0.5-1.2). Therapie assoziierte Grad 3-4 AEs traten bei den meisten Patienten auf: im Verumarm hatten 76.1% ein Cytokin-Release-Syndrome (CRS Grad 3 oder 4: 1.1%; keine Grad 5), 4.5% hatten ein CAR-T bedingtes Neurotoxisches Syndrom und ein Patient hatte motorische und kognitive Symptome, 5 hatten eine periphere Neuropathie (CAR-T-assoziiert) und 16 Patienten hatten Hirnnervenausfälle leichteren Grades.
Eine einmalige Therapie mit Carvykti reduziert somit bei gutem Nutzen-Risiko Profil das Rezidivrisiko bei Lenalidomid-refraktären Patienten mit 1-3 Vorbehandlungen klinisch signifikant und relevant. Reifere Follow-up Daten werden zeigen, ob sich diese PFS-Resultate auch in einen Überlebensvorteil übersetzen werden.

Prof. em. Dr. med. Thomas Cerny

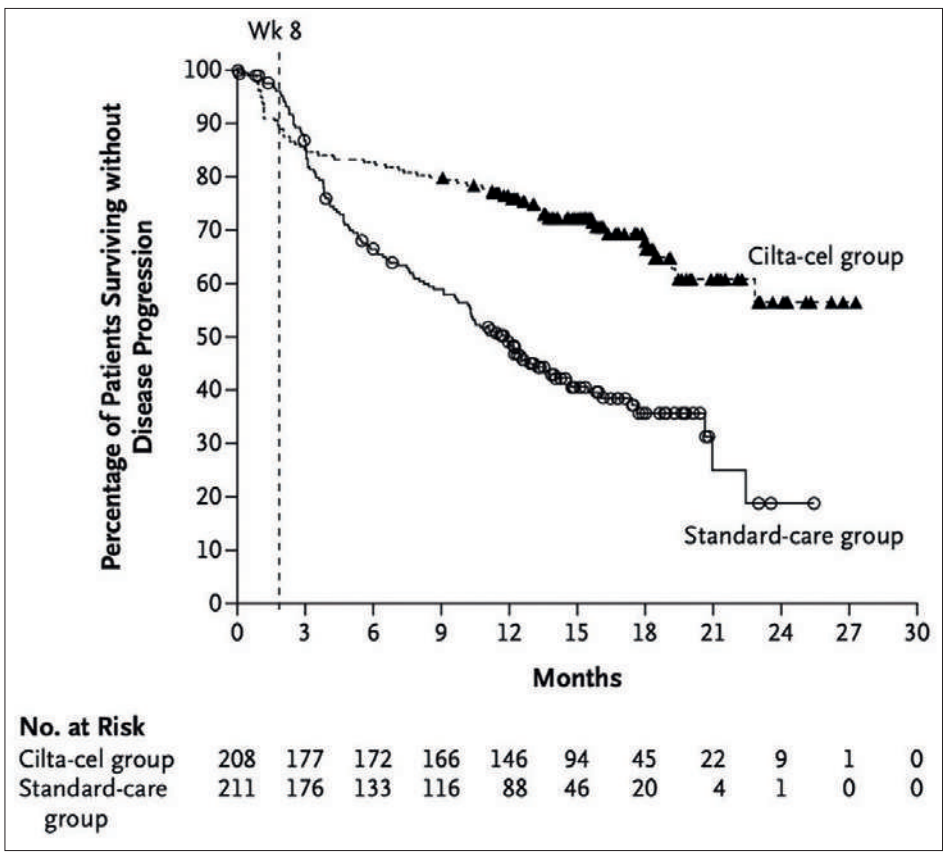


Abb. 1: Overall Survival unter Ven + Aza (blau) und Pbo + Aza (grün) im Langzeit-Follow-Up der VIALE-A-Studie.

FIRST PHASE 3 RESULTS FROM CARTITUDE-4: CILTA-CEL VERSUS STANDARD OF CARE (PVD OR DPD) IN LENALIDOMIDEREFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

Einsele H. Jun 8, 2023; 387800; S100

Primär Mediastinales Lymphom sollte bei metabolischer kompletter Remission im PET nicht mehr bestrahlt werden

Die IESLG, welche von Bellinzona aus geleitet wird, hat unter der Leitung von Emanuele Zucca die reifen Daten einer sehr grossen randomisierten Studie (N: 545, Alter 18-70 Jahre) zur Frage der konsolidierenden Bestrahlung bei Patienten mit CR eines primär mediastinalen B-Zell Lymphoms präsentiert. Alle Patienten erhielten als 1. Linien Therapie eine Rituximab/Anthrazyklin Kombination und wurden danach, falls sie eine metabolische Vollremission im PET/CT aufwiesen, randomisiert in einen Arm mit konsolidierender Bestrahlung versus keine Radiotherapie, Wie wir wissen, haben viele dieser Patienten nach erfolgreicher Therapie noch messbare Restvolumina, welche aber meist nicht mehr aktivem Lymphomgewebe entsprechen.
Der mediane Follow-up betrug 63 Monate und nach 30 Monaten betrug das PFS, 98.5 percent im Radiotherapiearm und 96.2% im Kontrollarm. Die absolute Rezidivreduktion mit Radiotherapie betrug somit lediglich 2.3% (95 percent CI, –1.5 to 6.2). Wäre dieser kleine Unterschied, welcher statisch nicht signifikant ist, doch real, würde dies bedeuten, dass 100 Patienten einer konsolidierenden Radiotherapie zugeführt werden müssten, um ein Rezidiv zu verhindern. Wir wissen, dass die mediastinale Radiotherapie zu mehr relevanten kardialen Langzeitproblemen führt und auch mehr sekundäre Malignome verursacht. Die Langezeitresultate dieser bisher grössten je durchgeführten Studie bei Patienten mit primär mediastinalem Lymphom werden diese Erwartung noch belegen müssen, die ersten Auswertungen zeigen bereits aber in dieser Richtung.
Somit kann in Zukunft in dieser Situation auf die konsolidierende Bestrahlung verzichtet werden und die Heilungschancen sind sehr hoch.

Prof. em. Dr. med. Thomas Cerny

"Observation Vs. Radiotherapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma Patients with CR to Standard Immunochemotherapy: The IELSG37 Randomized Trial"

Emanuele Zucca et al. LBA7505

CAR-T für r/r CLL/SLL: auch positive Phase 2

Daten für Breyanzi (lisocabtagene maraleucel)

Die TRANSCEND CLL 004 multizentrische, einarmige, open-label Phase-I/II-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit einer CAR-T-Zelltherapie mit Lisocabtagene maraleucel (Breyanzi®) bei 137 erwachsenen Patienten mit rezidivierter oder refraktärer (r/r) CLL oder SLL. Breyanzi ist eine gegen CD19-gerichtete CAR-T-Zelltherapie welche 2022 bereits eine Zulassung für r/r DLBCL, r/r PMBCL) und r/r follikulärem Lymphom Grad 3B erhalten hat (TRANSCEND-NHL-001).
In einer vorgeschalteten Dosiseskalationsphase der Studie (Phase I) wurde die Sicherheit geprüft und die empfohlene Dosis für die anschliessende Phase II festgelegt. Der primäre Studienendpunkt war die CR-Rate, inklusive kompletter Remissionen mit unvollständiger Knochenmarkserholung. Das mediane Alter betrug 65 Jahre; 44% der Patienten hatten eine bulky disease und 83% wiesen eine Hochrisiko Zytogenetik auf. Median hatten die Patienten 5 Vorbehandlungen, wobei 88% refraktär auf BTK-Inhibitoren waren, 76% waren refraktär auf Venetoclax und 60% auf beide Substanzen. Von den 117 eingeschlossenen Patienten konnten 96 für die Wirksamkeit evaluiert werden. Eine vorbestimmte Untergruppe von Patienten mit r/r CLL, die sowohl auf einen BTK-Inhibitor refraktär waren als auch mit einem BCL-2-Inhibitor vorbehandelt waren wurde zusätzlich separat analysiert. Im Rahmen der Studie wurden keine neuen Sicherheitssignale für Lisocabtagene maraleucel dokumentiert. 92% hatten eine Grad ≥3 TEAE's, mit Neutropenie (61%), Anämie (52%), and Thrombopenia (41%).
Ein ICR-Board prüfte die Daten bei einem Follow-up von 20.8 Monaten und dokumentierte eine 48% ORR mit CR von 18% (Phase 1 Patienten eingeschlossen). Bei 62% fand sich im Blut eine MDR-Negativität, im Knochenmark betrug die MDR-Negativität 59%. Ein erstes Ansprechen fand sich median nach 2 Monaten und die DoR betrug 35.25 Monate. Das mediane OS betrug 43.17 Monate bei 36 Events. Für die erwähnte präspezifizierte doppelt refraktäre Gruppe von 53 Patienten war die CR-Rate mit 19% und OR mit 43% mit einer DoR von 35.25 Monaten nicht relevant schlechter als die Gesamtpopulation. Allerdings war das mediane OS leicht kürzer mit 30.26 Monaten. 9% wiesen ein Grad 3 CRS (cytokine release syndrome) auf (keine Grad4-5) und eine Grad 3 Neurotoxizität wurde in 18% dokumentiert mit einem Patienten mit Grad 4. Diese Studienresultate wurden gleichzeitig im «The Lancet» publiziert (Siddiqi, The Lancet 2023)
Somit haben wir mit Breyanzi eine neue sehr wirksame Therapie-Option insbesondere zur Therapie der BTK und BCL2 Inhibitor refraktären Population mit CLL/SLL. Ob die Therapie für einige Patienten sogar ein kuratives Potential hat wird sich erst im längeren Verlauf klären.

ThC

Lisocabtagene maraleucel (liso-cel) in R/R chronic lymphocytic leukemia (CLL)/small lymphocytic lymphoma (SLL): Primary analysis of TRANSCEND CLL 004. Siddiqi T et al. Abstract 7501

1. Chi, Kim N 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 Jul 10;39(20):2294-2303. **2.** ERLEADA® Information for Healthcare Professionals (Feb 2023), www.swissmedicinfo.ch. **3.** Smith MR et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. Eur Urol. 2021 Jan;79(1):150-158. doi: 10.1016/j.eururo.2020.08.011. Epub 2020 Sep 6.

[a] Versus ADT; TITAN study: HR=0.65; 95% CI: 0.53–0.79; p<0.0001; SPARTAN study: HR=0.78; 95% CI: 0.64–0.96; p=0.016, [b] Regardless of extent or risk of disease (high-/low-volume, Gleason score, newly/previously diagnosed) or prior therapy (docetaxel, ADT, local therapies), [c] Under ADT, with PSA doubling time ≤10 months and without distant metastases.

References upon request by Janssen-Cilag AG.

Erleada® apalutamid 60 mg film-coated tablets. **I:** In combination with androgen deprivation therapy (ADT) for adults with either non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) who are at high risk of developing metastasis, particularly where PSADT ≤ 10 months, or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). **D:** 240 mg (4 x 60 mg tablets), administered orally, once daily; note dosage modifications. **CI:** Hypersensitivity to the active substance or to one of the excipients depending on the composition, and women with no indication or who are pregnant or of childbearing potential. **WP:** caution in patients at risk or with a history of ischaemic heart disease, recent cardiovascular disease, seizures, falls, fractures, QT prolongation, and severe cutaneous adverse reactions; men and women should use effective contraception (as fetal development abnormalities may occur). **AR:** *Very common (≥ 1/10):* arthralgia, diarrhoea, fatigue, fractures, weight loss, skin rash, flushing, hypertension and falls. *Common (≥ 1/100 to < 1/10)*: Dysgeusia, hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia, hypothyroidism, ischaemic heart disease, muscle spasms and pruritus. **DI:** Medicinal products that prolong the QT interval, CYP3A4 and CYP2C8 inhibitors or inducers and substrates of BCRP, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8/9/19, OAT3, OATP1B1, P-gp and UGT. **Packaging:** blister pack containing 112 film-coated tablets (4x28). **Prescribing category:** B; detailed information: www.swissmedicinfo.ch. **Marketing authorisation holder:** Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug. (CH_ CP-327595)

CH_CP-379439_03_2023

THE POWER OF **PURPOSE®**

janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson&Johnson

Interview

Im Gespräch mit PD Dr. med Richard Cathomas, Chur

? Welche Ergebnisse waren aus Schweizer Perspektive für Sie erwähnenswert?

Interessant waren aus meiner Sicht zwei Schweizer Beiträge. Eine Analyse der SAKK 80/19 Studie zeigte, dass der Raucherstatus keinen Einfluss auf die Wirksamkeit von Immuntherapie bei verschiedenen Erkrankungen hat (abstract 6619, El-Saadany et al). Schön zu sehen war zudem, dass die SAKK bei der im Rahmen der Plenary session vorgestellten PROSPECT Studie (LBA2, Schrag et al.) als internationaler kooperativer Partner beteiligt war und dazu beigetragen hat aufzuzeigen, dass ausgewählte Patienten mit Rektumkarzinom auch mit neoadjuvanter Chemotherapie alleine anstelle von Chemo-Radiotherapie behandelt werden können.

? Gab es für Sie Practice Changing Daten in ihrem Gebiet der Onkologie (Diagnostik, Therapie, Nachsorge)?

Aus uro-onkologischer Sicht sind zwei Studien im Bereich des Urothelkarzinoms hervorzuheben, die wichtige Daten geliefert haben. Die THOR Studie (LBA 4619, Loriot et al.) konnte eine signifikante Verbesserung des Überlebens für Patienten mit metastasiertem Urothelkarzinom und Vorliegen einer FGFR3/2 Alteration durch die Behandlung mit dem FGFR Inhibitor Erdafitinib aufzeigen. Die finale Analyse der VESPER Studie (LBA 4508, Pfister et al.) fand einen signifikanten OS Benefit für die neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie mit dose-dense MVAC beim muskelinvasiven Blasenkarzinom. Beide Studien haben einen unmittelbaren klinischen Impact.

? Welche bedeutenden Daten im Bereich Immuno-Onkologie wurden am ASCO nach Ihrem Dafürhalten präsentiert?

Mit Spannung waren die Resultate der CONTACT-03 Studie erwartet worden (LBA4500, Choueiri et al.). Dabei wurde das Prinzip von Re-Challenge Immuntherapie (IO nach IO) beim metastasierten Nierenzellkarzinom (mRCC) geprüft. Die Studie zeigte, dass nach vorangegangener Immuntherapie die IO-Rechallenge zusätzlich zur Behandlung mit dem TKI Cabozantinib keinerlei Vorteil bringt. Dies ist ein weiterer Hinweise darauf, dass IO nach IO mit den aktuell verfügbaren Mitteln nicht sinnvoll zu sein scheint.

? Welche bedeutenden Daten im Bereich Targeted Therapie wurden aus Ihrer Sicht präsentiert?

Sehr interessant fand ich die tumor-agnostische Studie DESTINY-PanTumor02 (LBA3000, Meric-Bernstam et al.). Dabei wurden 6 verschiedene Entitäten (Blase, Endometrium, Ovar, Cervix, Biliary Tract, Pankreas) mit immunhistochemisch nachgewiesener Her2 Überexpression (Her2 3+ und Her2 2+) mit dem Antibody drug conjugate (ADC) Trastuzumab deruxtecan /T-DXd) behandelt. Es zeigte sich über alle Tumorentitäten (Ausnahme Pankreas) ein sehr hohes Ansprechen, das für Her2 3+ noch überzeugender ausfiel. Es scheint sinnvoll, bei diesen Entitäten eine Her2 IHC Bestimmung durchzuführen um allenfalls T-DXd in Erwägung ziehen zu können.

? Welche Studienresultate waren für Sie überraschend (negative Studienresultate)?

Etwas überrascht war ich von den Langzeitresultaten der beiden Kombinationsstudien (Immuntherapie und TKI) in der Erstlinientherapie des mRCC KEYNOTE-426, abstract LBA4501 Rini et al. und CLEAR, abstract 4502 Motzer et al.). Beide Studien zeigten im Langzeitverlauf zwar immer noch einen Überlebensvorteil für die Kombination von IO+TKI gegenüber Sunitinib aber die OS Kurven zeigen kein Plateau und für die Patienten der guten Prognosegruppe gemäss IMDC konnte auch im Langzeitverlauf keinerlei Benefit für die Kombination gefunden werden.

? Welche Form von Teilnahme am ASCO bevorzugen Sie und weshalb?

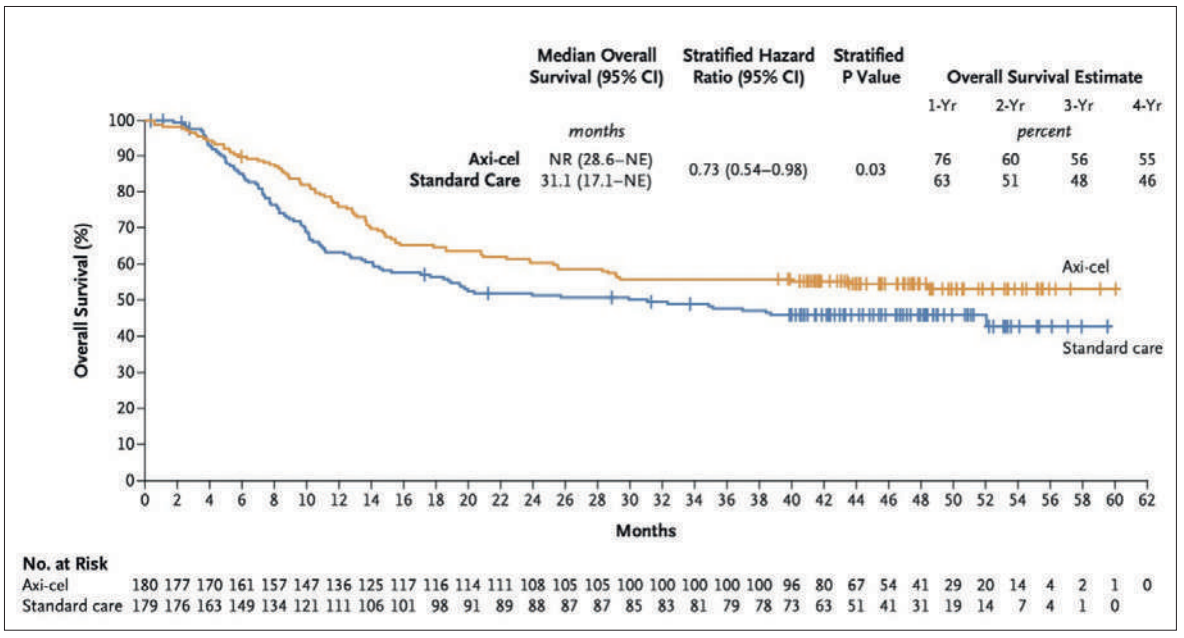
Die Teilnahme vor Ort war für mich auch dieses Jahr wieder ein wichtiger Anlass für internationales Networking und eine gute Gelegenheit, sich während mehrerer Tage vertieft mit den aktuellsten Daten vertraut zu machen und diese gemeinsam zu diskutieren.

▶ **Eleonore E. Droux**

CAR-T-Zelltherapie (Axi-cel) ist beim 1. Rezidiv oder Nichtansprechen eines DLBCL wirksamer als Chemotherapie

An der internationalen 1:1 randomisierten ZUMA-7 Phase 3 Studie nahmen 359 Patienten mit früh rezidiviertem (in den ersten 12 Monaten) oder primär resistentem DLBCL teil, die an 72 Zentren im Zeitraum Januar 2018 und Oktober 2019 behandelt wurden. Verglichen wurde eine einmalige Infusion von Axi-cel. (CD-19 gerichtete CAR-T-Zellen) gegenüber einer Salvage Chemotherapie mit Hochdosis Konsolidation bei Patienten mit PR und CR. Die aktuellen OS-Resultate wurden parallel im New England Journal of Medicine (NEJM 2023) publiziert, nachdem die Daten der ersten Analyse bereits 2022 im NEJM publiziert wurden (PFS: wurde durch Axi-Cel von 2,0 auf 8,3 Monate verlängert und nach 2 Jahren waren 41 % versus 16 % der Patienten in anhaltender Remission). Diese Daten hatten letztes Jahr zur Zulassung von Axi-Cel bei Rezidiv eines DLBCL als 3+ Linien Therapie geführt.

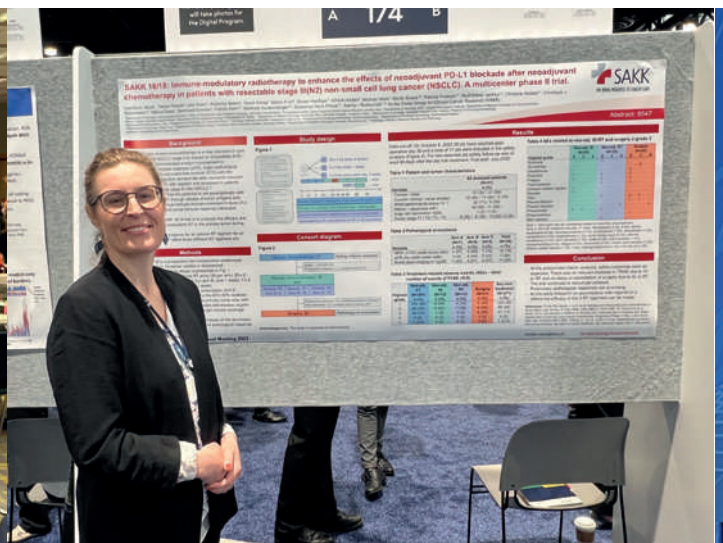
Nun sind die 4- Jahres Daten des OS beider Gruppen vorliegend. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 47,2 Monaten sind in der Axi-Cel-Gruppe 82 von 180 Patienten gestorben gegenüber 95 von 179 Patienten in der Kontroll-Gruppe. Das mediane OS betrug in der Kontrollgruppe 31,1 Monaten, wogegen in der Axi-Cel-Gruppe dieser Wert auch nach 47.2 Monaten noch nicht erreicht wurde. Das geschätzte 4-Jahres-Gesamtüberleben betrug in der Axi-Cel-Gruppe 54,6 % gegenüber 46,0 % in der Gruppe mit Standardbehandlung. Die HR von 0,73 war mit einem 95-%-Konfidenzintervall von 0,54-0,98 signifikant. Die Behandlung war für die Patienten im Verumarm insgesamt weniger belastend als eine Hochdosis-Chemotherapie und Stammzelltransplantation. Bei 6 % der Patienten im Verumarm kam es zu einem Zytokinfreisetzungssyndrom vom Grad 3, und bei 21 % der Patienten traten neurologische Komplikationen vom Grad 3 oder höher auf.



Axi-Cel ist damit eine neue potentiell kurative Zweitlinientherapie, die die langfristigen Überlebenschancen für Patienten mit einem Frührezidiv oder refraktärem DCLBCL gegenüber einer Hochdosis Salvage Therapie mit Stammzellretransfusion verbessert. Die Herstellerfirma rekrutiert nun bereits Patienten für eine Studie zur Erstlinientherapie (ZUMA-23).

◥ **Prof. em. Dr. med. Thomas Cerny**

"Primary OS Analysis of the Phase 3 Randomized ZUMA 7 Study of Axi-Cel vs. Standard of-Care Therapy in R/R LBCL"
Jason Westin, LBA107 .



Zervixkarzinom

Zugabe von Pembro zu Chemo ± Bev reduzierte das Sterberisiko signifikant – neuer Therapiestandard

Die erste Zwischenanalyse von KEYNOTE-826 (NCT03635567) zeigte, dass die Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab (Pembro) + Chemotherapie (Chemo) im Vergleich zu Placebo (Pbo) + Chemo bei rezidiviertem, persistierendem oder metastasiertem Gebärmutterhalskrebs in allen vordefinierten Populationen (PD-L1 combined positive score [CPS] ≥1, all-comer und CPS ≥10) statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen bei OS und PFS erbrachte. Hier stellen die Autoren die protokollspezifischen Ergebnisse der endgültigen OS-Analyse von KEYNOTE-826 vor.

Studienanlage:

- Teilnahmeberechtigte Erwachsene mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Gebärmutterhalskrebs, die zuvor nicht mit einer systemischen Chemotherapie behandelt worden waren (eine vorherige radiosensibilisierende Chemotherapie war zulässig) und für die eine kurative Behandlung (Operation oder Bestrahlung) nicht in Frage kam,
- sie wurden im Verhältnis 1:1 auf Pembro 200 mg oder Placebo Q3W für bis zu 35 Zyklen + Chemotherapie (Paclitaxel 175 mg/m2 + Cisplatin 50 mg/m2 oder Carboplatin AUC 5) ± bev 15 mg/kg randomisiert.
- Die Patienten wurden nach Metastasenstatus bei der Diagnose (ja/nein), geplantem Bev-Einsatz (ja/nein) und PD-L1 CPS (<1, 1 bis <10 oder ≥10) stratifiziert.

Ergebnisse:

- Es wurden 617 Patienten randomisiert (Pembro + Chemo, n = 308 [63,6 % mit bev]; Pbo + Chemo, n = 309 [62,5 % mit bev]);
- 548 (88,8 %) der Patienten hatten PD-L1 CPS ≥1 und 317 (51,4 %) hatten CPS ≥10.
- medianes Follow-up 39,1 Monate.
- Pembro + Chemo verbesserte signifikant das OS und PFS in der CPS ≥1-, All-comer- und CPS ≥10-Population.
- Der Vorteil von Pembro + Chemo wurde unabhängig von der Verwendung von Bev beobachtet.

Verträglichkeit:

- Die Inzidenz von Grad ≥3 AE betrug 82,4 % in der Pembro + Chemo-Gruppe und 75,4 % in der Placebo + Chemo-Gruppe.
- Die häufigsten Nebenwirkungen ≥3 waren Anämie (30,3% vs. 27,8%), Neutropenie (12,4% vs. 9,7%) und Bluthochdruck (10,4% vs. 11,7%).

Fazit:

Die Zugabe von Pembro zu Chemo ± Bev reduzierte das Sterberisiko bei einem überschaubaren Sicherheitsprofil signifikant um 40% in der PD-L1 CPS ≥1 Population, um 37% in der All-comer Population und um 42% in der CPS ≥10 Population. Übereinstimmend mit den früheren Ergebnissen geben diese Daten laut den Studienautoren weitere Unterstützung für Pembro + Chemo ± Bev als neuen Therapiestandard für die Erstlinienbehandlung von persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem Gebärmutterhalskrebs.

Dr. med. Thomas Ferber (FE)

KEYNOTE-826: Final overall survival results from a randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab + chemotherapy vs placebo + chemotherapy for first-line treatment of persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer.

Abstract: 5500: Bradley Monk, Nicoletta Colombo, Krishnansu Tewari, et al.

Presenter: Bradley J. Monk

• EMPOWER-Lung 1# schloss Patientinnen und Patienten## ein, die in Studien bisher oft unterrepräsentiert waren.[3–5]

• Signifikant höheres OS trotz hoher Crossover-Rate (74 %) (OS HR 0.57**).[3]

• LIBTAYO® überzeugte mit einer geringen Abbruchrate von 6 % aufgrund von behandlungsassoziierten unverwünschten Ereignissen und einem Sicherheitsprofil, das mit anderen PD-1-Inhibitoren vergleichbar ist.[3]

* LIBTAYO® ist indiziert als Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen, ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen, die an lokal fortgeschrittenem NSCLC leiden und nicht für eine chirurgische Resektion oder definitive Radiochemotherapie qualifiziert sind, oder ein metastasiertes NSCLC aufweisen. Patienten mit einer Anamnese von weniger als hundert Zigaretten im Leben waren von der pivotalen Studie ausgeschlossen. ** 95 % KI: 0,42-0,77 PD-L1 ≥ 50 %-Population (n = 563, p = 0.0002). # Patienten wurden randomisiert und erhielten LIBTAYO®-Monotherapie 350 mg q3w bis PD oder 108 Wochen oder Platin-basierte Chemotherapie 4–6 Zyklen. Patienten mit Progress im Chemotherapie-Arm hatten die Möglichkeit eines Crossovers zum LIBTAYO®-Arm. Patienten im LIBTAYO®-Arm mit Progress konnten die Behandlung mit LIBTAYO® fortsetzen und erhielten zusätzlich Chemotherapie. Die primären Endpunkte waren OS und PFS. Die ITT-Population der EMPOWER-Lung 1 Studie stellt eine Mischpopulation von Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (n = 563), PD-L1 TPS < 50 % (n = 56) und unbekanntem PD-L1 TPS (n = 91) dar, da der Expressionsstatus nicht bei allen Patienten im Wiederholungstest bestätigt werden konnte.[3] ## Im LIBTAYO®-Arm (Patienten mit PD-L1 TPS ≥ 50 % (n = 283)) bei Baseline hatten 12 % der Patienten vorbehandelte oder stabile Hirnmetastasen, 16 % der Patienten waren im Stadium IIIB/C** und 43 % der Patienten hatten ein Plattenepithelkarzinom.[3]

1. Fachinformation LIBTAYO® (Cemiplimab), Stand April 2022. **2.** Spezialitätenliste (SL) des BAG **3.** Sezer A et al., Cemiplimab monotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 of at least 50 %: a multicentre, open-label, global, phase 3, randomised, controlled trial. Lancet. 2021 Feb 13;397(10274):592-604 doi: 10.1016/S0140-6736(21)00228-2. **4.** Reck M et al., KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1823-1833 doi: 10.1056/NEJMoa1606774. Epub 2016 Oct 8. **5.** Herbst RS et al., Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. N Engl J Med. 2020 Oct 1;383(14):1328-1339 doi: 10.1056/NEJMoa1917346.

Alle Referenzen können auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden.

ALK = Anaplastic Lymphoma Kinase; EGFR = Epidermal Growth Factor Receptor; HR = Hazard Ratio; ITT = Intention-To-Treat; KI = Confidence Interval; NSCLC = Non-Small-Cell Lung Cancer; OS = Overall Survival; PD = Progressive Disease; PD-L1 = Programmed Cell Death-Ligand 1; q3w = every 3 weeks; PFS = Progression-Free Survival; ROS1 = C-Ros Oncogene 1; TPS = Tumor Proportion Score.

LIBTAYO® 350 mg – Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

LIBTAYO® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **W:** Cemiplimab. **I:** Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kutanem Plattenepithelkarzinom oder lokal fortgeschrittenem kutanem Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen. Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) mit PD-L1-Expression in ≥ 50 % der Tumorzellen, ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen, die an lokal fortgeschrittenem NSCLC leiden und nicht für eine chirurgische Resektion oder definitive Radiochemotherapie qualifiziert sind, oder ein metastasiertes NSCLC aufweisen. Patienten mit einer Anamnese von weniger als hundert Zigaretten im Leben waren von der pivotalen Studie ausgeschlossen. **D:** 350 mg alle 3 Wochen als i. v. Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten für maximal 2 Jahre. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **VM:** Schwerwiegende und tödlich verlaufende immunvermittelte Reaktionen wurden beobachtet. Bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen ist der Patient zu untersuchen und die Behandlung mit Cemiplimab vorübergehend zu unterbrechen oder dauerhaft abzusetzen. Cemiplimab kann schwere oder lebensbedrohliche infusionsbedingte Reaktionen verursachen. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktion zu überwachen und ggf. durch Anpassung der Behandlung sowie Gabe von Kortikosteroiden zu behandeln. Bei Transplantatempfängern kann das Abstossungsrisiko erhöht sein, daher sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung. Embryofetale Toxizität wurde im Tierversuch nachgewiesen; Anwendung in der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne zuverlässige Verhütung nur bei eindeutiger Indikation. **NW:** Infektion der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Anämie, infusionsbedingte Reaktionen, Störungen der Schilddrüsenfunktion, Kopfschmerzen, periphere Neuropathie, Bluthochdruck, verminderter Appetit, Husten, Dyspnoe, Pneumonitis, Diarrhö, Übelkeit, Verstopfung, abdominale Schmerzen, Erbrechen, Kolitis, Stomatitis, Erhöhung der Leber- und Gallenwerte, Hepatitis, kutane Nebenwirkungen (Ausschlag, Pruritus), muskuloskelettale Schmerzen, erhöhtes Kreatin im Blut, Nephritis, Fatigue, Fieber. **P:** Libtayo 350 mg/7 ml: Karton mit 1 Einzeldosis- Durchstechflasche. **AK:** A. **Zul-Inh.:** sanofi-aventis (schweiz) ag, 1214 Vernier/GE. **Stand Info.:** April 2022. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch.

© 2022 sanofi-aventis (schweiz) ag. All rights reserved.
Kontakt: info.ch@sanofi.com, www.sanofi.ch, Zulassungsinhaberin: sanofi-aventis (schweiz) ag, 3, route de Monfleury, 1214 Vernier.

MAT-CH-2201012-2.0-02/2023

sanofi

Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Martin Früh, St. Gallen

? Welche Ergebnisse waren aus Schweizer Perspektive für Sie erwähnenswert?

Wir konnten im Bereiche Lungenkarzinom 2 SAKK Studien als Poster platzieren. Zum einen Interimsresultate von Dr. Mautis 16/18 Studie, welche erste vielversprechende Wirksamkeit und insbesondere Durführbarkeit von neoadjuvanter Immun-/Chemotherapie und immunmodulierender Radiotherapie beim Stadium III NSCLC zeigten. Diese Resultate sind insofern wichtig, als der Einschluss in diese noch laufende Studie aktuell die einzige Möglichkeit für den Einsatz von neoadjuvanter Chemo- und Immuntherapie sind bei diesbezüglich in der Schweiz noch ausstehender Zulassung. Zum anderen hat Dr. Mark mit der SAKK 19/17 eine Studie mit Durvalumab als erste Therapielinie bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand (PS2) und mit Tumoren mit einer PD-L1 Expression von über 25% vorstellen können. Wenn man pulmonal hochsymptomatische Patienten ausschliesst, was nach einem Amendment erfolgte, ist diese Therapie wirksam und gut verträglich und somit eine gute Therapieoption für diese Population.

? Gab es für Sie Practice Changing Daten in ihrem Gebiet der Onkologie (Diagnostik, Therapie, Nachsorge)?

Die 5-Jahresdaten der ADAURA Studie zeigten einen substantiellen und signifikanten Vorteil von absolut 12% bezüglich Gesamtüberleben, wenn Patienten mit einer klassischen EGFR Mutation während 3 Jahren nach der Tumorresektion (und einer adjuvanten Chemotherapie) Osimertinib erhalten. Sämtliche Subgruppen inklusive Stadium IB-IIIA profitierten, wobei der Benefit bei höheren Stadien und bei Patienten mit einer EGFR Deletion im Exon 19 am höchsten war.

? Welche bedeutenden Daten im Bereich Immuno-Onkologie wurden am ASCO nach Ihrem Dafürhalten präsentiert?

Mit der Keynote 671 Studie wurde nun die 4. randomisierte Phase 3 Studie präsentiert, welche einen Vorteil im Ereignisfreien Überleben und verbesserte pCR und MPR Raten mit neoadjuvanter Chemo-Immuntherapie im Vergleich zu neoadjuvanter Chemotherapie bei Patienten mit operablem NSCLC zeigten. Zusätzlich wurden die Patienten in dieser Studie mit 1 Jahr Pembrolizumab adjuvant behandelt, was anders als in der CM 816 Studie war. Welche Patienten von dieser zusätzlichen adjuvanten Therapie profitieren ist zurzeit unklar.

? Welche bedeutenden Daten im Bereich Targeted Therapie wurden aus Ihrer Sicht präsentiert?

Bei Patienten mit EGFR Exon 20 Mutation zeigte Sunvozertinib eine vielversprechende Wirkung nach Versagen einer Platinbasierten Chemotherapie.
Zudem wurde von Dr Besse bei einer Resistenz auf Osimertinib bei EGFR mutierten Patienten im Rahmen einer Biomarker Kohorte der Chrysalis 2 Studie die MET Expression von über 25% der Tumorzellen mittels Immunhistochemie als möglicher Biomarker identifiziert. Diese Patienten (36% der Patienten) zeigten ein deutlich besseres Ansprechen auf Amivantamab und Lazertinib als MET negative Patienten (ORR 61% vs. 14%).

? Welche Studienresultate waren für Sie überraschend (negative Studienresultate)?

Neoadjuvant scheint Osimertinib bei Patienten mit EGFR Mutation nicht die erhoffte Wirkung zu haben. Eine kleine Phase 2 Studie aus Kalifornien mit 27 Patienten zeigte eine mPR Rate von nur 15% und eine pCR Rate von 0%.

? Welche Form von Teilnahme am ASCO bevorzugen Sie und weshalb?

Beides hat Vorteile. Ich präferiere einen Wechsel zwischen virtuell und live.

▶ Eleonore E. Droux

Kolonkarzinom

Ergebnisse unterstützen PAN + mFOLFOX6 als Erstlinientherapie für linksseitige Patienten mit MSS/MSI-L und RAS/BRAF WT

Die PARADIGM-Studie (NCT02394795) belegte ein längeres medianes OS mit der Erstlinientherapie mFOLFOX6 plus Panitumumab (PAN) im Vergleich zu Bevacizumab (BEV) bei Patienten mit RAS-Wildtyp (WT) und linksseitigem metastasiertem Kolorektalkarzinom und ähnlichem OS bei rechtsseitigen Patienten (Yoshino T, et al. ASCO 2022 LBA1). Auf der Grundlage der aktuellen Leitlinienempfehlungen zu klinisch relevanten Biomarkern berichten die Autoren vorliegend über die klinischen Ergebnisse bei linksseitigen mCRC-Patienten mit Mikrosatellitenstabilität oder Mikrosatelliteninstabilität niedrig (MSS/MSI-L) und RAS (KRAS/NRAS)/BRAF (V600E) WT aus PARADIGM.

Studienanlage:

- Der Ausgangswert der zirkulierenden Tumor-DNA (ctDNA; >10 ng/mL und >10 nM DNA) von Patienten, die an der Biomarker-Studie (NCT02394834) teilnahmen, wurde mit einem maßgeschneiderten Panel (PlasmaSELECT-R 91, PGDx) untersucht.
- Die Wirksamkeit (OS, progressionsfreies Überleben [PFS], Ansprechrate [RR] und kurative Resektionsrate [R0]) von PAN plus mFOLFOX6 im Vergleich zu BEV plus mFOLFOX6 je nach RAS-, BRAF (V600E)- und MSI-Status und primärer Tumorlokalisation wurde bewertet.

Behandlungsergebnisse:

- Von den 802 Patienten in der vollständigen Analyse hatten 733 (91%) auswertbare Vorbehandlungsproben für die ctDNA-Analyse.
- Von diesen Patienten wiesen 53 (7,2 %) und 78 (10,6 %) Patienten RAS- bzw. BRAF (V600E)-Mutationen auf, und 20 (2,7 %) Patienten hatten einen hohen MSI-Status (MSI-H).
- Bei linksseitigen mCRC-Patienten mit MSS/MSI-L und RAS/BRAF WT war das OS mit PAN tendenziell länger als mit BEV (40,6 [95% CI, 36,3-44,4] vs. 34,8 [95% CI, 31,3-41,2] Monate; HR, 0,79 [95% CI, 0,64-0,97]).
- Obwohl das PFS zwischen PAN (13,6 Monate [95 % CI, 12,6-15,3]) und BEV (12,6 Monate [95 % CI, 11,3-14,1]; HR, 0,95 [95 % CI, 0,77-1. 17]) vergleichbar war,
- waren RR und R0-Resektionsraten bei PAN höher (RR: 83,2% [95% CI, 78,0-87,6]; R0: 18,8% [95% CI: 14,2-24,1]) als bei BEV (RR: 66,4% [95% CI, 60,0-72,3]; R0: 10,0% [95% CI: 6,5-14,5]).
- Das OS war bei Patienten mit MSI-H- oder RAS/BRAF-Mutationen unabhängig von der primären Seitenlage ähnlich oder schlechter als bei PAN bzw. BEV..

Fazit:

Diese Ergebnisse unterstützen laut den Studienautoren PAN + mFOLFOX6 als Erstlinientherapie für linksseitige Patienten mit MSS/MSI-L und RAS/BRAF WT.

TF

Efficacy of panitumumab in patients with left-sided disease, MSS/MSI-L, and RAS/BRAF WT: A biomarker study of the phase III PARADIGM trial.

Abstract: 3508: Kentaro Yamazaki, Kei Muro, Jun Watanabe, et al.

Pankreaskarzinom

Firstline NALIRIFOX beim mPDAC mit klinisch bedeutsamer und statistisch signifikanter Verbesserung von OS und PFS im Vergleich zu Gem+NabP

Liposomales Irinotecan + 5-Fluorouracil/Leucovorin (5-FU/LV) ist für mPDAC nach Fortschreiten einer Gemcitabin-basierten Therapie zugelassen. Eine Phase-1/2-Studie (NCT02551991) zeigte laut den Studienautoren eine vielversprechende Anti-Tumor-Aktivität bei Patienten mit mPDAC, die als Erstlinie liposomales Irinotecan 50 mg/m2 + 5-FU 2400 mg/m2 + LV 400 mg/m2 + Oxaliplatin 60 mg/m2 (NALIRIFOX) erhielten. Hier stellen die Autoren die Ergebnisse von NAPOLI 3 (NCT04083235) vor, einer randomisierten, offenen Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von NALIRIFOX im Vergleich zu Nab-Paclitaxel 125 mg/m2 + Gemcitabin 1000 mg/m2 (Gem+NabP) als Erstlinientherapie bei Patienten mit mPDAC.

Studienanlage:

- In Frage kommende Patienten mit histopathologisch/zytologisch bestätigter unbehandelter mPDAC wurden randomisiert (1:1; stratifiziert nach Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG], geografischer Region und Vorhandensein/Fehlen von Lebermetastasen) und erhielten NALIRIFOX an den Tagen 1 und 15 eines 28-tägigen Zyklus oder Gem+NabP an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus.

Behandlungsergebnisse:

- Insgesamt wurden 770 Patienten (NALIRIFOX, n = 383; Gem+NabP, n = 387) eingeschlossen.
- Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,1 Monaten waren 544 Ereignisse aufgetreten.
- Das mediane OS betrug 11,1 Monate in der NALIRIFOX-Gruppe gegenüber 9,2 Monaten in der Gem+NabP-Gruppe;
- das mediane PFS betrug 7,4 Monate gegenüber 5,6 Monaten.
- Die mediane (95% CI) Dauer des Ansprechens betrug 7,3 (5,8-7,6) bzw. 5,0 (3,8-5,6) Monate bei Patienten, die NALIRIFOX bzw. Gem+NabP erhielten.

Veträglichkeit:

- Zu den unerwünschten Ereignissen vom Grad 3/4, die bei mindestens 10 % der Patienten unter NALIRIFOX im Vergleich zu Gem+NabP auftraten, gehörten Diarhö (20,3 % gegenüber 4,5 %), Übelkeit (11,9 % gegenüber 2,6 %), Hypokaliämie (15,1 % gegenüber 4,0 %), Anämie (10,5 % gegenüber 17,4 %) und Neutropenie (14,1 % gegenüber 24,5 %).
- Das Sicherheitsprofil von NALIRIFOX stimmte mit den Profilen der Behandlungskomponenten überein und war im Allgemeinen gut kontrollierbar.

Fazit:

Die Erstlinientherapie NALIRIFOX führte bei Patienten mit mPDAC zu einer klinisch bedeutsamen und statistisch signifikanten Verbesserung von OS und PFS im Vergleich zu Gem+NabP.

TF

Liposomal irinotecan + 5-fluorouracil/leucovorin + oxaliplatin (NALIRIFOX) versus nab-paclitaxel + gemcitabine in treatment-naive patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (mPDAC): 12- and 18-month survival rates from the phase 3 NAPOLI 3 trial.

Abstract: 4006: Eileen O'Reilly, Davide Melisi, Teresa Macarulla, et al.

Presenter: Eileen Mary O'Reilly, MD

Melanom

Fianlimab + Cemiplimab beim fortgeschrittenen Melanom mit hoher klinischer Aktivität

Bereits früher zeigte die Behandlung mit dem Anti-LAG-3-Ab Fianlimab + dem Anti-PD-1-Ab Cemiplimab eine ORR von 63,8 % in zwei separaten Kohorten fortgeschrittener PD-(L)1 naiver metastasierender Melanom-Patienten. Der Nutzen der Kombination Fianlimab + Cemiplimab bei Patienten, die zuvor eine Anti-PD-1-Therapie als adjuvante Therapie erhalten haben, ist hingegen unbekannt. Hier präsentieren die Autoren Daten zur Sicherheit und klinischen Aktivität der Phase 1 beim fortgeschrittenen Melanom einschließlich Patienten, die zuvor eine adjuvante systemische Therapie erhalten haben.

Studienanlage (NCT03005782):

- Es wurden drei separate Expansionskohorten erwachsener Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Mel (außer uvealem Mel) aufgenommen, die bei fortgeschrittener Erkrankung keine Anti-PD-(L)1-Therapie erhielten.
- Alle Patienten erhielten Fianlimab 1600 mg + Cemiplimab 350 mg IV Q3W für 12 Monate (mos) (optional weitere 12 mos, wenn klinisch indiziert).
- Die Rekrutierung für die Studie wurde im Juni 2022 abgeschlossen. Tumormessungen wurden alle 6 Wochen (wks) für 24 wks durchgeführt, danach alle 9 wks.

Baseline:

- 98 Patienten wurden eingeschlossen und mit Fianlimab + Cemiplimab behandelt.
- 2,0% der Patienten hatten zuvor eine metastatische Therapie (nicht Anti-PD-(L)1) erhalten, und
- 23,5% hatten zuvor eine systemische Therapie für Mel in der adj/neo-adj-Einstellung (krankheitsfreies Intervall > 6 Monate) erhalten, darunter 13,3%, die mit einem Anti-PD-1 (Nivolumab oder Pembrolizumab) behandelt wurden.

Verträglichkeit:

- Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥3 (TEAEs), schwerwiegende TEAEs und immunbedingte AEs (irAEs) traten bei 43,9%, 32,7% bzw. 65,3% der Patienten auf.
- 16,3 % der Patienten brachen die Behandlung aufgrund einer TEAE ab.
- Die Häufigkeit der irAEs entsprach den erwarteten Raten für die PD-1-Monotherapie, mit Ausnahme der Nebennierenninsuffizienz (AI) mit 12,2% (alle Grade) und 4,1% (Grad ≥3).
- Das Sicherheitsprofil von Fianlimab + Cemiplimab ist ähnlich wie bei einer Anti-PD-1-Monotherapie, mit Ausnahme von AI.

Behandlungsergebnisse:

- Die nach RECIST 1.1 bewertete Gesamt-ORR lag bei 61,2 % (12 vollständige Reaktionen; 48 partielle Reaktionen), wobei die mediane DOR (mDOR) nicht erreicht wurde (95 % KI: 22,6 - nicht geschätzt (NE)).
- Die KM-Schätzung des medianen PFS (mPFS) lag bei 15,3 (95% KI: 9,4-NE) Monaten.
- Bei Patienten mit vorheriger adjuvanter Therapie lagen die ORR, mDOR und mPFS bei 60,9% (14/23), NR bzw. 13,3 Monaten.
- Bei Patienten mit vorheriger Anti-PD-1-Therapie lagen ORR, mDOR und mPFS bei 61,5% (8/13), NR bzw. 11,8 Monaten.

Fazit:

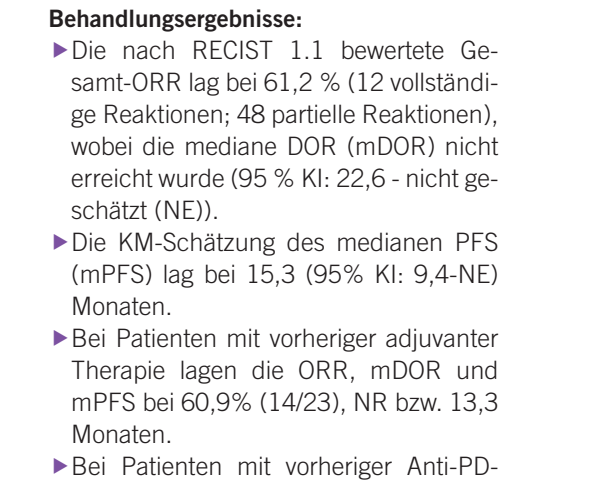
Fianlimab + Cemiplimab zeigte beim fortgeschrittenen Melanom eine hohe klinische Aktivität. Dies ist mit anderen zugelassenen Kombinationen von Immun-Checkpoint-Inhibitoren in der gleichen klinischen Situation vergleichbar und damit laut den Studienautoren der erste Hinweis, dass eine duale LAG-3-Blockade bei Patienten mit fortgeschrittenem Mel nach einer adjuvanten Anti-PD-1-Therapie ein hohes Aktivitätsniveau mit einer signifikanten ORR erzielen kann.

TF

Significant durable response with fianlimab (anti-LAG-3) and cemiplimab (anti-PD-1) in advanced melanoma: Post adjuvant PD-1 analysis.

Abstract: 9501: Omid Hamid, Karl Lewis, Amy Weise, et al.

Presenter: Omid Hamid MD



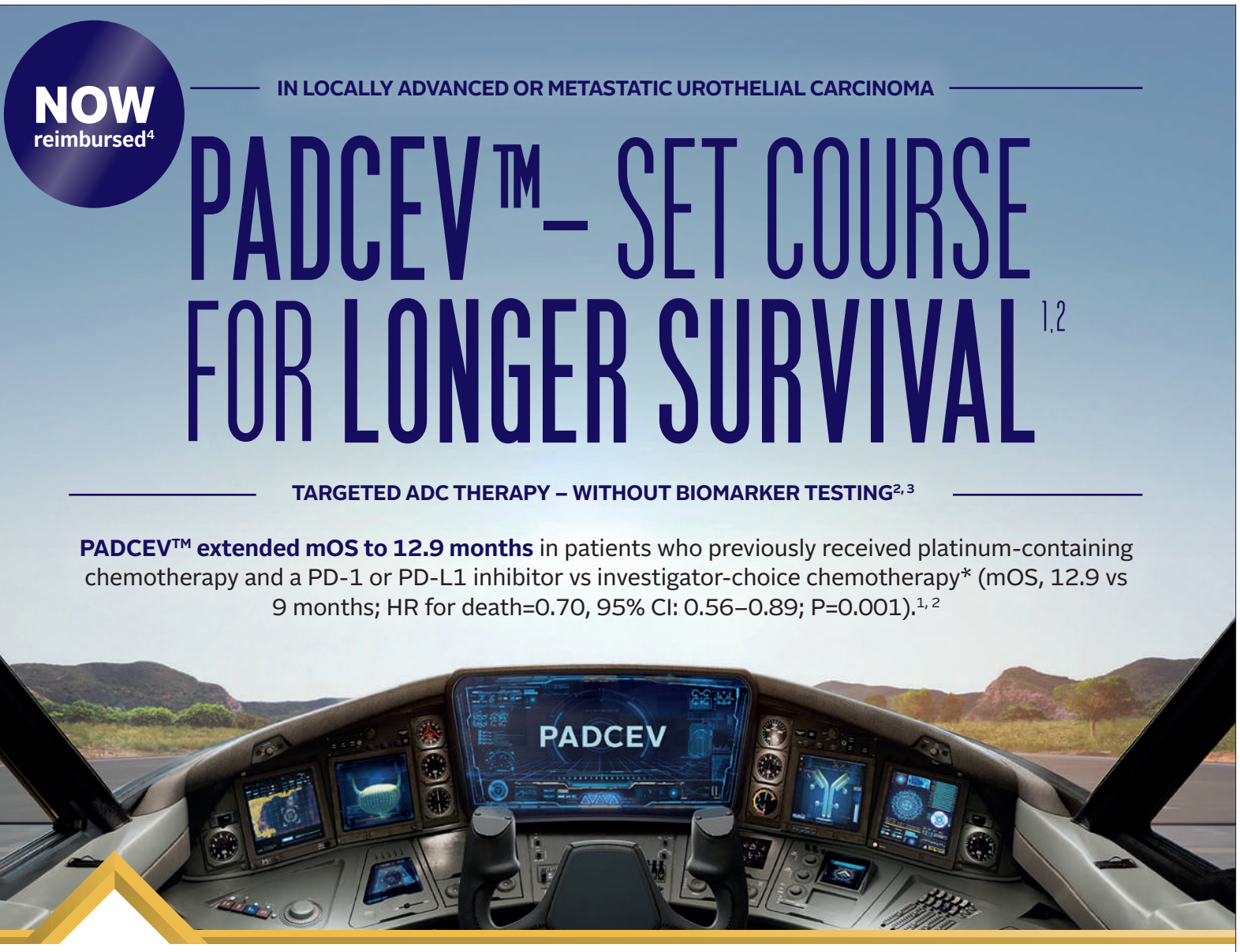
NOW reimbursed[4]

IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA

PADCEV™ – SET COURSE FOR LONGER SURVIVAL[1,2]

TARGETED ADC THERAPY – WITHOUT BIOMARKER TESTING[2,3]

PADCEV™ extended mOS to 12.9 months in patients who previously received platinum-containing chemotherapy and a PD-1 or PD-L1 inhibitor vs investigator-choice chemotherapy* (mOS, 12.9 vs 9 months; HR for death=0.70, 95% CI: 0.56–0.89; P=0.001).[1,2]



INDICATION

PADCEV™ is indicated for the treatment of adults with locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) who have received a platinum containing chemotherapy in the neoadjuvant/adjuvant locally advanced, or metastatic setting and who have progressed or relapsed during or after treatment with a programmed death receptor-1 (PD-1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor.[1]

* Docetaxel, Paclitaxel or Vinflunine, at the discretion of the investigator.[2]

ADC – Antibody-Drug Conjugate; CI – confidence interval; HR – hazard ratio; LA – locally advanced; mOS – median overall survival; mUC – metastatic urothelial carcinoma; PD-1 – programmed death-1; PD-L1 – programmed death-ligand 1

PADCEV™ enfortumab vedotin
Injection for IV infusion 20 mg & 30 mg vials

References: 1. PADCEV™ Prescribing Information (URL: https://www.swissmedicinfo.ch/) **2.** Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotinin in previously treated advanced urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(12):1125–1135. **3.** Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang J, et al. EV-101: a phase I study of single-agent enfortumab vedotin in patients with nectin-4-positive solid tumors, including metastatic urothelial carcinoma. J Clin Oncol 2020; 38: 1041-9. **4.** Spezialitätenliste (SL), Federal Office of Public Health (URL: https://www.spezialitaetenliste.ch/).
The referenced data and publications can be provided upon request.

Abridged prescribing information PADCEV™: C: Powder for the preparation of an infusion solution. Vials containing 20 mg or 30 mg enfortumab vedotin (EV). **I:** Padcev is indicated for the treatment of adults with locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) who have received a platinum containing chemotherapy in the neoadjuvant/adjuvant locally advanced, or metastatic setting and who have progressed or relapsed during or after treatment with a programmed death receptor-1 (PD-1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor. **P/A:** The recommended dose of Padcev is 1.25 mg/kg (max 125 mg for patients ≥ 100 kg), as an intravenous infusion over 30 minutes on days 1, 8, and 15 of a 28-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity (DO NOT administer as an IV push or bolus). Please refer to the published, complete prescribing information for information on specific dose adjustments www.swissmedicinfo.ch. The use of Padcev should be avoided in patients with moderate and severe hepatic insufficiency. The safety and efficacy of Padcev in children under 18 years of age have not been established. **CI:** Hypersensitivity to the active substance or any of the excipients of the drug. **W/P:** Please refer to the full prescribing information published at www.swissmedicinfo.ch. **IA:** Formal drug-drug interaction studies with EV have not been conducted. To evaluate the drug-drug interaction potential of unconjugated MMAE, physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling was conducted to predict the drug-drug interaction potential of EV following coadministration with other drugs. Concomitant use of EV with ketoconazole is predicted to increase unconjugated MMAE C¬max by 15% and AUC by 38%. Closely monitor for adverse reactions when EV is given concomitantly with strong CYP3A4 and P-gp inhibitors. Concomitant use of EV with rifampin (a combined P gp and strong CYP3A4 inducer) is predicted to decrease unconjugated MMAE Cmax by 28% and AUC by 53%. Concomitant use of EV is predicted not to affect exposure to midazolam or digoxin. **AE:** The safety of Padcev was evaluated as monotherapy in 680 patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who received at least one dose of Padcev 1.25 mg/kg in two phase 1 studies (EV-101 and EV-102), one phase 2 study (EV-201) and one phase 3 study (EV-301). The most common undesirable effects (≥ 10%) were alopecia (48.8%), fatigue (46.8%), decreased appetite (44.9%), peripheral sensory neuropathy (38.7%), diarrhoea (37.6%), nausea (36.0%), pruritus (33.4%), dysgeusia (29.9%), anaemia (26.5%), weight decreased (23.4%), rash maculo-papular (22.9%), dry skin (21.6%), vomiting (18.4%), aspartate aminotransferase increased (15.3%), hyperglycaemia (13.1%), dry eye (12.8%), alanine aminotransferase increased (12.1%) and rash (10.4%). Serious adverse reactions occurred in 45% of patients. The most common serious adverse reactions (≥ 2%) were acute kidney injury (7%), pneumonia (4%), urinary infection (4%), sepsis (3%), diarrhoea (2%) and hyperglycaemia (2%). Nineteen percent of patients permanently discontinued Padcev for adverse events; the most common adverse reaction (≥ 2%) leading to dose discontinuation was peripheral sensory neuropathy (4%). Adverse events leading to dose interruption occurred in 62% of patients; the most common adverse reactions (≥ 2%) leading to dose interruption were peripheral sensory neuropathy (15%), fatigue (7%), rash maculo-papular (4%), aspartate aminotransferase increased (4%), alanine aminotransferase increased (4%), anemia (3%), diarrhoea (3%), and hyperglycaemia (3%). Thirty-five percent of patients required a dose reduction due to an adverse event; the most common adverse reactions (≥ 2%) leading to a dose reduction were peripheral sensory neuropathy (10%), fatigue (5%), rash maculo-papular (4%), and decreased appetite (2%). Adverse reactions observed during clinical studies are listed in this section by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data). Enfortumab vedotin monotherapie[1] *Blood and lymphatic system disorders* Very common: Anaemia (26,5%). Common: Neutropenia, febrile neutropenia, neutrophil count decreased. *Infections and infestations* Common: Pneumonia, urinary tract infection. *Respiratory, thoracic and mediastinal diseases* Pneumonitis[2], interstitial lung disease[2] *Gastrointestinal disorders* Very common: Diarrhoea (37.6%), nausea (36.0%), vomiting (18.4%). *General disorders and administration site conditions* Very common: Fatigue (46,8%). Common: Infusion site extravasation. *Hepatobiliary disorders* Very common: Aspartate aminotransferase increased (15.3%), alanine aminotransferase increased (12.1%). *Metabolism and nutrition disorders* Very common: Decreased appetite (44.9%), weight decreased (23.4%), hyperglycaemia (13.1%). Common: Lipase increased. *Nervous system disorders* Very common: Dysgeusia (29,9%), peripheral sensory neuropathy (38,7%). Common: Gait disturbance, hypoaesthesia, neuropathy peripheral, muscular weakness, paraesthesia, peripheral motor neuropathy, peripheral sensorimotor neuropathy. Uncommon: Burning sensation, demyelinating polyneuropathy, dysaesthesia, motor dysfunction, muscle atrophy, neuralgia, neurotoxicity, peroneal nerve palsy, polyneuropathy, skin burning sensation, sensory loss. *Eye disorders* Very common: Dry eye (12,8%). *Skin and subcutaneous tissue disorders* Very common: Alopecia (48.8%), pruritus (33.4%), rash maculo-papular (22.9%), dry skin (21.6%), rash (10.4%). Common: Blister, conjunctivitis, drug eruption, erythaema, eczema, dermatitis bullous, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, rash erythaematous, rash macular, rash papular, rash pruritic, rash vesicular, skin exfoliation, stomatitis. Uncommon: Blood blister, dermatitis, dermatitis allergic, dermatitis contact, dermatitis exfoliative generalised, erythaema multiforme, exfoliative rash, intertrigo, pemphigoid, rash maculovesicular, skin irritation, stasis dermatitis. Not known: Epidermal necrosis, Stevens-Johnson syndrome, symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthaema, toxic epidermal necrolysis[2]. [1]Preferred term in MedDRA (v24.0). The above-mentioned listed adverse reactions have been observed during clinical studies (EV-101, EV-102, EV-201 and EV-301). [2]Based on global postmarketing experience. For a detailed description of adverse reactions of special interest and additional information, please consult the full prescribing information published at www.swissmedicinfo.ch. 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 ElViS portal (Electronic Vigilance System). More information about this at www.swissmedic.ch. **P:** 20 mg & 30 mg vials. Store and transport at 2°C to 8°C, refrigerated and protected from light. DO NOT FREEZE. Dispensing category: **A** For further information, please refer to the full prescribing information published at www.swissmedicinfo.ch. **Astellas Pharma AG, Richtiring 28, 8304 Wallisellen, www.astellas.ch**

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. Please refer to the full prescribing information published at www.swissmedicinfo.ch.

astellas

Please consult the Prescribing Information for full information.
© 2023 Astellas Pharma AG. All rights reserved.
Date of preparation 06/23 MAT-CH-PAD-2023-00113
PADCEV™ is a trademark jointly owned by Agensys, Inc., and Seagen Inc.
Astellas and the flying star logo are registered trademarks of Astellas Pharma Ltd.

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

Interview

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

? 1. Welche Ergebnisse waren aus Schweizer Perspektive für Sie erwähnenswert?

Die diesjährige ASCO hatte nicht unbedingt die neuen bahnbrechenden Ergebnisse enthalten, sondern viele einzelne Bestätigungen beziehungsweise Daten über verlängerte Nachkontrollen und Nachbeobachtung, die viele der heutigen Hypothesen bestätigen.

Besonders spannend war jedoch die Vorstellung einer Studie einer adjuvanten Therapie bei Hochrisikomelanome. Im Rahmen dieser Studie wurde die PD1 Monotherapie verglichen zur Kombination PD1 Therapie und einer individualisierten RNA Vakzine.

Die zusätzliche Gabe der RNA Vakzine führte nicht nur zur Verlängerung des progressionsfreien Intervalls, das war bereits vor einigen Monaten vorgestellt worden aber auch zu einer noch stärkeren Verbesserung des fernmetastasenfreien Überlebens.

Diese neue Kombination ist sehr interessant und wird im Rahmen einer Phase III Studie getestet und könnte im positiven Fall zugelassen werden.

? Gab es für Sie Practice Changing Daten in ihrem Gebiet der Onkologie (Diagnostik, Therapie, Nachsorge)?

Das Thema neoadjuvante Therapie ist besonders aktuell. Verschiedene Kliniken haben hier Studienergebnisse veröffentlicht. Es erfolgte nun eine Ausweitung von internationalen Daten unter Führung der Gruppe des niederländischen Krebszentrums (Prof. Blank). Diese Daten zeigten, dass je nach der histologischen Reaktion des Tumorgewebes unterschiedliche therapeutische Wege eingeschlagen werden können.

Aufgrund dieser Daten kann in günstigen Situationen auf eine weitere Behandlung wie Lymphadenektomie oder Fortführung der Immuntherapie verzichtet werden.

Falls die histologische Untersuchung der Lymphknoten noch Tumorgewebe zeigt, wäre eine adjuvante Therapie mit zielgerichteten Medikamenten wie Dabrafenib und Trametinib zu empfehlen.

Im Bereich des Diagnostik- und Therapiemonitorings, zeichnen sich interessante Einsatzbereiche für die zirkulierende Tumor DNA ab.

? Welche bedeutenden Daten im Bereich Immuno-Onkologie wurden am ASCO nach Ihrem Dafürhalten präsentiert?

Für das metastasierende Melanom wurden erweiterte Ergebnisse zur Anwendung von einem Anti LAG-3 Antikörper in Kombination mit einem Anti PD1 Antikörper präsentiert. Beide Untersuchungen zeigen eine klare Verbesserung für die Kombination ohne wesentlich erhöhte Toxizität. Zusammen mit einer risikokorrigierten Auswertung der Effizienz von LAG-3/PD 1 Antikörpern und anti-CTLA-4 / Anti PD1 Antikörpern erscheinen beide Behandlungsmethoden ziemlich äquivalent. Es bleibt allerdings festzuhalten, dass für die neuen Kombinationen keine Daten für Hochrisiko Situationen zum Beispiel bei Patienten mit Hirnmetastasen vorliegen.

? Welche bedeutenden Daten im Bereich Targeted Therapie wurden aus Ihrer Sicht präsentiert?

In diesem Bereich wurde eine interessante Untersuchung zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von Encorafenib und Binimetinib in Kombination mit dem Anti PD1 Antikörper Pembrolizumab durchgeführt.

Dabei wurde in einer Gruppe Encorafenib in der Dosis von 450mg täglich gegeben und in der anderen Gruppe in der Dosierung von 300mg täglich. Es zeigte sich kein grosser Unterschied in der Verträglichkeit dieser beiden Dosierungen. Bei der Auswertung der Wirksamkeit gibt es jedoch Tendenzen wie eine höhere komplette Remissionsrate für die Patienten die mit der Kombination mit 450mg Encorafenib behandelt werden. Eine grosse randomisierte Studie wird deswegen jetzt in dieser Dosierung durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie wird PD1 Monotherapie verglichen mit PD1 in Kombination mit Encorafenib und Binimetinib.

Die Verträglichkeit der Kombination mit 450mg ist schon etwas reduziert. Insbesondere kommt es häufiger zu einem Therapieabbruch eines Medikaments und zu Therapieunterbrechungen. Jedoch ist im gesamten die Zahl der Grad 3 und höher Nebenwirkungen sehr ähnlich (50 vs. 41%).

? Welche Studienresultate waren für Sie überraschend (negative Studienresultate)?

Überraschend waren für mich negative Studienresultate bei der Behandlung des metastasierenden Merkelzellkarzinoms. Im Rahmen einer Fallserie wurden Patienten mit PD1 Monotherapie verglichen zu Patienten die mit einer Kombination Ipilimumab und Nivolumab (Kombinationstherapie) behandelt wurden. Die Auswertung zeigte zu meinem Erstaunen keinen Vorteil für die Kombinationstherapie. Dies ist im Widerspruch zu anderen publizierten Studien und zeigt wiederum, dass auch bei sorgfältiger Durchführung von retrospektiven Analysen die Resultate unsicher bleiben. Die prospektive randomisierte am besten doppelblinde Studie bleibt das Mass aller Dinge.

? Welche Form von Teilnahme am ASCO bevorzugen Sie und weshalb?

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

▶ Eleonore E. Droux

Mammakarzinom

T-DXd mit hoher ORR und dauerhaftem Ansprechen bei fortgeschrittenen soliden Tumoren und in cfDNA nachgewiesener HER2-Amp

Die HER2 (ERBB2)-Genamplifikation (amp) ist ein potenzielles therapeutisches Ziel über Brust- und Magenkrebs hinaus und kann in der cfDNA von Plasma nachgewiesen werden. Dies könnte eine Alternative zur Gewebebiopsie darstellen. HERALD/EPOC1806 war laut den Studienautoren eine multizentrische, vom Prüfarzt initiierte Phase-2-Studie mit T-DXd für Patienten mit HER2-amplifizierten fortgeschrittenen soliden Tumoren, die durch cfDNA-Tests identifiziert wurden.

Studienanlage:

- Die Autoren nahmen Erwachsene mit fortgeschrittenen soliden Tumoren mit HER2-Amplifikation, die durch Next-Generation-Sequenzierung von cfDNA (Guardant360) nachgewiesen wurde, in die GOZILA-Studie auf.
- Sie schlossen Patienten mit Brust- oder Magenkrebs aus, die eine HER2-Überexpression aufwiesen (IHC 3+ oder IHC 2+/ISH+).
- Die Patienten erhielten T-DXd 5,4 mg/kg alle 3 Wochen bis zum Fortschreiten der Krankheit oder bis zu inakzeptabler Toxizität.

Baseline:

- Es wurden in der GOZILA-Studie 4.734 Patienten mittels cfDNA gescreent.
- Von 252 mit HER2-Amp wurden 62 mit 16 Krebsarten in HERALD eingeschlossen.
- Der Median der HER2-Kopienzahl (CN) im Plasma lag bei 8,55 (Bereich 2,4-73,9).
- Alle Patienten bis auf 3 (alle mit Speicheldrüsenkrebs) hatten zuvor eine Krebstherapie erhalten (Median, 3 Linien; Spanne, 0-8).

Behandlungsergebnisse:

- Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,9 Monaten betrug die bestätigte ORR 56,5 % (95 % CI, 43,3-69,0 %).
- Das Ansprechen wurde bei 13 Krebsarten beobachtet, darunter KRAS-mutiertes kolorektales Karzinom (1/3), PIK3CA-mutiertes endometriales Karzinom (5/6) und HER2-negatives Magenkrebsgewebe (1/2).
- Ein Plasma-HER2-CN über bzw. unter dem Medianwert des Ausgangswertes hatte keinen Einfluss auf das Ansprechen (ORR: 58,1 % bzw. 54,8 %);
- die Clearance bzw. Persistenz des HER2-Amps in der cfDNA an Tag 1 des Zyklus 2 entsprach jedoch einem besseren Ansprechen (ORR: 88,0 % bzw. 22,7 %).
- Die ORR nach unabhängiger Überprüfung betrug 58,1 % (95 % CI, 44,8-70,5 %), und die Krankheitskontrollrate lag bei 90,3 % (95 % CI, 80,1-96,4 %).
- Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 7,0 (95% KI, 4,9-9,7) Monate, und die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 8,8 Monaten (95% KI, 5,8-11,2).

Fazit:

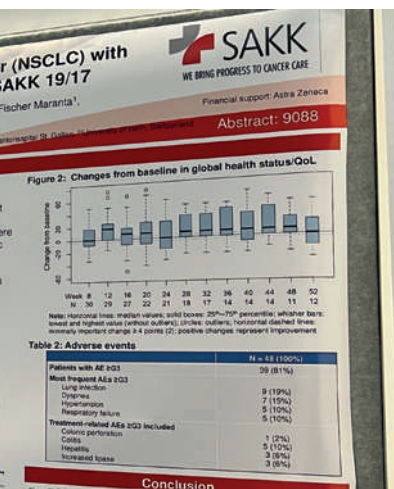
T-DXd erzielte laut den Studienautoren eine hohe ORR, ein dauerhaftes Ansprechen mit einem überschaubaren Sicherheitsprofil bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren und in cfDNA nachgewiesenem HER2-Amp.

TF

Tissue-agnostic efficacy of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in advanced solid tumors with HER2 amplification identified by plasma cell-free DNA (cfDNA) testing: Results from a phase 2 basket trial (HERALD/EPOC1806).

Abstract: 3014 | Poster Bd #: 212: Hiroya Taniguchi, Masataka Yagisawa, Taroh Satoh, et al.

Presenter: Hiroya Taniguchi, MD, PhD



Checkpoint-Inhibitor Nivolumab ist ein starker Kandidat mit AVD für die 1. Linie beim fortgeschrittenen Hodgkin-Lymphom

In der SWOG S1826 Phas-3 Studie wurden 994 Patient:innen mit klassischem Hodgkin Lymphom , Stadium III/IV ab 12 Jahren ohne Altersobergrenze randomisiert für 6 Zyklen 1. Line Therapie mit entweder Nivolumab und AVD (N-AVD, an den Tagen 1und 15) oder für Brentuximab-Vedotin-AVD (BV-AVD). Medianes Alter war 27 Jahre, 24% <18 Jahre, 10% >60 Jahre. 34% hatten einen Risikoscore von IPS 4-7. Der primäre Endpunkt war das PFS, sekundär EP waren EFS, CR und OS. Im Kontrollarm BV-AVD erhielten alle eine G-CSF-Prophylaxe, für N-AVD war G-CSF optional. Der mediane Follow-up betrug 12.2 Monate.

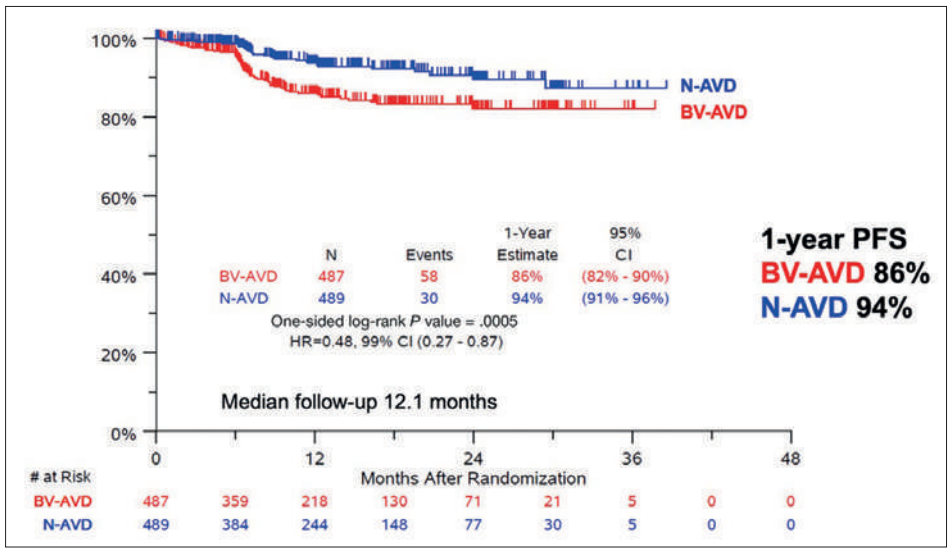


Abb.1: Overall Survival unter Ven + Aza (blau) und Pbo + Aza (grün) im Langzeit-Follow-Up der VIALE-A-Studie.

Die 1-Jahres-PFS-Rate war signifikant besser im Verumarm mit 94% versus 86% mit BV (relative Reduktion von 52%; HR 0.48, 99% CI [0.27, 0.87]; P = .0005).).
Febrile Neutropenie (5,6% N vs. 6,4% BV), Pneumonitis (2,0% N vs. 3,2% BV), ALT-Erhöhung (30,7% N vs. 39,8% BV) und Kolitis (1% N vs. 1,3% BV) waren in beiden Armen ähnlich. Hypo-/Hyperthyreose war häufiger nach N-AVD (7%/3% N vs. < 1% BV) während eine periphere Neuropathie (jeglicher Grad) häufiger nach BV-AVD auftrat (sensorisch: 28,1% für den Verumarm vs. 54,2% für den Konrollarm. Es wurden nur wenige immunbedingte AE's beobachtet. Insgesamt wurden 11 Todesfälle (7 wegen SAE's) mit Brentuximab-V und 4 mit Nivolumab (3 wegen SAE's) dokumentiert. Nur <1% der Patienten erhielt noch eine Strahlentherapie (wenn bei PET nach Zyklus 2 ein metabolisch aktiver Rest dokumentiert wurde), was insbesondere für pädiatrische Patienten erfreulich niedrig ist und auch die Inzidenz von 2. Malignomen verringern dürfte.
Natürlich muss sich nun zeigen, dass dieser klinisch eindrückliche frühe PFS-Vorteil für Nab-AVD sich letztlich auch in einen OS-Vorteil übersetzen wird. Damit würde sich für Patient:innen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenen Stadien eines Morbus Hodgkin ein neuer Standard abzeichnen.

Prof. em. Dr. med. Thomas Cerny

"Nivolumab Significantly Reduces Risk of Progression vs Standard Care in Advanced Hodgkin Lymphoma"

Francesco Herrera et al. LBA4 ASCO 2023

Melanom

Organerhalt und dauerhafte Komplettremissionen nach nur zwei Infusionen neoadjuvanter Immuntherapie

Die Standardbehandlung bei lokal fortgeschrittenem kutanem Karzinom (SCC) besteht laut den Studienautoren aus einer ausgedehnten und verstümmelnden Operation. Sie wird häufig mit einer adjuvanten Strahlentherapie (RT) kombiniert. Um die klinischen Aussichten dieser Patienten zu verbessern, haben die Autoren die Wirksamkeit von neoadjuvantem Nivolumab (NIVO) und Nivolumab plus Ipilimumab (COMBO) bei Patienten mit CSCC mit einer Indikation für eine umfangreiche Operation mit oder ohne adjuvante RT getestet.

Studienanlage (NCT04620200):

- 40 Patienten mit T1-4N0-3M0 oder TxN1-3M0 CSCC und einer Indikation für eine umfangreiche und/oder verstümmelnde Operation wurden benötigt, um das primäre Ziel dieser Studie zu erreichen.
- Die Patienten wurden randomisiert für ARM A: NIVO (3 mg/kg, Woche 0&2, N = 26) oder ARM B: NIVO (3 mg/kg, Woche 0&2) + IPI (1mg/kg, Woche 0, N = 24) vor der Operation (Woche 4).
- Primäres Ziel war das pathologische Ansprechen zum Zeitpunkt der Operation.
- Ein pathologisches Hauptansprechen (MPR) war definiert als ≤10% verbleibende lebensfähige Krebszellen im chirurgischen Resektionspräparat.

Vorläufige Behandlungsergebnisse:

- Es wurden 50 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 76 Jahren eingeschlossen, von denen 32 % eine TxN1-3M0-Erkrankung hatten.
- IrAEs des Grades 3-4 traten bei 6 (12%) Patienten auf und waren gut beherrschbar.
- 40 Patienten wurden einer Standardoperation mit zwei adjuvanten RT-Behandlungen unterzogen, von denen 40 % und 53 % eine MPR nach NIVO bzw. COMBO erreichten.
- Allerdings zogen 10 Patienten ihre Zustimmung zur Operation und RT zurück, von denen neun Patienten aufgrund der von ihnen selbst berichteten deutlichen klinischen Remission nach neoadjuvanter Immuntherapie ablehnten.
- Dieses klinische Ansprechen wurde durch eine FDG-PET-Auswertung in Woche 4 bestätigt.
- Alle diese 9 Patienten sind derzeit krebsfrei mit einer medianen FU von 12 Monaten (Spanne von 4 bis 27) und einer besseren Lebensqualität als MATISSE-Patienten, die sich der Standardbehandlung unterzogen.
- Insgesamt fanden die Autoren bei 13/26 (50 %) und 14/23 (61 %) der Patienten unter NIVO bzw. COMBO ein tiefgreifendes klinisches Ansprechen, d. h. entweder eine MPR zum Zeitpunkt der Operation oder eine klinische CR bei Patienten, die eine Operation ablehnen.

Vorläufiges Fazit:

Die MATISSE-Studie zeigt laut den Studienautoren ein tiefes Ansprechen von 50 % bzw. 61 % auf die neoadjuvante NIVO- bzw. COMBO-Behandlung bei gut beherrschbarer Toxizität in dieser älteren CSCC-Population. Das Konzept wurde bewiesen, dass Organerhalt und dauerhafte Komplettremissionen nach nur zwei Infusionen neoadjuvanter Immuntherapie ohne umfangreiche oder verstümmelnde kurative Operation und/oder RT erreicht werden können.

TF

Towards organ preservation and cure via 2 infusions of immunotherapy only, in patients normally undergoing extensive and mutilating curative surgery for cutaneous squamous cell carcinoma: An investigator-initiated randomized phase II trial—The MATISSE trial.

Abstract: 9507: Charlotte Zuur, Sabine Breukers, Mercedes Machuca-Ostos, et al.

Presenter: Charlotte L. Zuur

Interview

Im Gespräch mit PD. Dr. med. Michael Mark, Chur

? Welche Ergebnisse waren aus Schweizer Perspektive für Sie erwähnenswert?
Wir durften aus der Lungengruppe 2 Studien der SAKK an der Postersession präsentieren. Die SAKK 16/18 Studie von Laetitia Mauti und meine eigene, die SAKK 19/17.

? Gab es für Sie Practice Changing Daten in ihrem Gebiet der Onkologie (Diagnostik, Therapie, Nachsorge)?
Practice changing in jedem Fall die OS Daten der Adaura Studie. Osimertinib ist nun adjuvant bei early stage EGFR mut. NSCLC standard of care.

? Welche bedeutenden Daten im Bereich Immuno-Onkologie wurden am ASCO nach Ihrem Dafürhalten präsentiert?
Aufgrund der vielen positiven Studien mit perioperativer Immuntherapie, wie z.B. in der Keynote 671, sollte grundsätzlich eine Immuntherapie perioperativ bei wild Typ NSCLC auch im Frühstadium eingesetzt werden.

? Welche Studienresultate waren für Sie überraschend (negative Studienresultate)?
Überraschend war die Deutlichkeit der OS Daten der Adaura Studie über alle Stadien, sogar im Stadium I, welche so nicht unbedingt erwartet werden konnte.

? Welche Form von Teilnahme am ASCO bevorzugen Sie und weshalb?
Nach 4-jähriger Abstinenz von meiner Seite war die onsite Teilnahme wieder sehr erwünscht. Insbesondere der Austausch mit Kollegen aus aller Welt ist immer wieder erfrischend. Das mittlerweile ausgezeichnete virtuelle Format ist aber eine gute Alternative vor allem auch im Hinblick auf die beschwerliche Reise mit Zeitunterschied und Jetlag.

▶ **Eleonore E. Droux**

Prostatakarzinom

TALA + ENZA mit statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Verbesserung des rPFS gegenüber der Standardtherapie ENZA

TALAPRO-2 ist laut den Studienautoren die erste Phase-3-Studie, in der der Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-Inhibitor TALA mit dem Androgenrezeptor-Inhibitor ENZA bei Patienten mit 1L mCRPC kombiniert wird, die nicht auf HRR-Genveränderungen selektiert (Kohorte 1 - zuvor berichtet) oder selektiert wurden (Kohorte 2). Hier berichten die Autoren über die Ergebnisse der vordefinierten, unabhängig durchgeführten Analyse von Patienten mit mCRPC mit HRR-Genveränderungen aus den Kohorten 1 und 2.

Studienanlage (NCT03395197):
- Es wurden 399 Patienten (169 aus Kohorte 1) im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten einmal täglich TALA 0,5 mg oder PBO (alle erhielten ENZA 160 mg).
- Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger Behandlung mit Abirateron oder Docetaxel bei kastrationsempfindlichem PC (ja oder nein).
- Wichtigste Zulassungskriterien: milder oder asymptomatischer mCRPC mit Fortschreiten der Erkrankung bei Studienbeginn, HRR-defizienter Status, prospektiv bestätigt durch Tumorgewebe und/oder ctDNA-Tests, ECOG PS ≤1, laufende Androgenentzugstherapie, keine vorherige lebensverlängernde Therapie für CRPC.

Behandlungsergebnisse:
- 200 Patienten erhielten TALA + ENZA und 199 PBO + ENZA.
- TALA + ENZA verbesserte das rPFS nach BICR signifikant (HR 0,45; 95% CI, 0,33-0,61; 2-seitiger P< 0,001; medianes PFS nicht erreicht vs. 13,8 Monate).
- Die HR für das rPFS nach BICR betrug 0,20 (95% CI, 0,11-0,36; P< 0,001) für die BRCA1/2-Untergruppe (n=155) und 0,68 (95% CI, 0,46-1,02; P = 0,06) in der Gruppe ohne BRCA1/2-Veränderung (n=240).
- Die erste Zwischenanalyse des OS war unausgereift: 21,5 % (TALA + ENZA) und 26,6 % (PBO + ENZA) der Patienten waren gestorben; HR 0,69 (95 % CI, 0,46-1,03; P = 0,07).
- TALA + ENZA verzögerte die Zeit bis zur PSA-Progression, die zytotoxische Chemotherapie und die antineoplastische Therapie und verbesserte die ORR, das PSA-Ansprechen und das vom Prüfarzt beurteilte PFS2.

Verträglichkeit:
- Unerwünschte Ereignisse (TEAEs) des Grades (G) 3-4 wurden bei 66,2% (TALA + ENZA) gegenüber 37,2% (PBO + ENZA) gemeldet.
- Es gab mehr hämatologische TEAEs G≥3 (Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie und Leukopenie) unter TALA + ENZA im Vergleich zu PBO + ENZA.
- TEAEs führten zum Absetzen von TALA bei 10,1 % gegenüber PBO bei 7,0 %;
- die Absetzrate von ENZA betrug 7,6 % (TALA + ENZA) gegenüber 7,0 % (PBO + ENZA).

Fazit:

TALA + ENZA zeigte laut den Studienautoren eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des rPFS gegenüber der Standardtherapie ENZA als 1L-Behandlung für Patienten mit mCRPC und HRR-Genveränderungen. Die Zeit bis zur endgültigen klinisch bedeutsamen Verschlechterung von GHS/QoL wurde verzögert.

TF

TALAPRO-2: Phase 3 study of talazoparib (TALA) + enzalutamide (ENZA) versus placebo (PBO) + ENZA as first-line (1L) treatment for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) harboring homologous recombination repair (HRR) gene alterations.
Abstract: 5004: Karim Fizazi, Arun Azad, Nobuaki Matsubara, et al.
Presenter: Karim Fizazi

Sarkom

Günstige Sicherheit von Ripretinib bei zuvor mit Imatinib behandelten Patienten mit fortgeschrittenem GIST

In der ersten Zwischenanalyse (IA) zum Gesamtüberleben (OS) in der INTRIGUE-Studie waren die Daten mit Ripretinib und Sunitinib unausgereift (OS-Ereignisrate, 22,3 %), und das mediane OS wurde in keinem der beiden Arme für die KIT-Exon-11-intent-to-treat- (ITT) und die All-Patient- (AP) ITT-Population erreicht (S Bauer, et al. J Clin Oncol. 2022). Darüber hinaus zeigte Ripretinib ein günstigeres Sicherheitsprofil mit weniger behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAEs) des Grades 3/4 als Sunitinib. Hier stellen die Autoren die zweite IA des OS und aktualisierte Sicherheitsdaten aus INTRIGUE vor.

Studienanlage:
- INTRIGUE ist eine globale, offene Phase-3-Studie, in die erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem GIST aufgenommen wurden, die ein Fortschreiten der Krankheit oder eine Unverträglichkeit gegenüber Imatinib hatten (NCT03673501).
- Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 auf Ripretinib 150 mg einmal täglich (QD) oder Sunitinib 50 mg QD (4 Wochen on/2 Wochen off) und wurde nach KIT-Mutationsstatus und Imatinib-Unverträglichkeit stratifiziert.

Behandlungsergebnisse:
- Von 453 Patienten in der AP-ITT-Population erhielten 444 eine Behandlung;
- 51 blieben in Behandlung (33/223 [14,8%] mit Ripretinib und 18/221 [8,1%] mit Sunitinib).
- Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Behandlung waren ein Fortschreiten der Krankheit (PD) (55,4 %), eine PD (Prüfarzt, 10,6 %), eine klinische PD (5,9 %), die Rücknahme der Einwilligung (5,4 %) und ein unerwünschtes Ereignis (AE; 4,5 %);
- bei Ripretinib im Vergleich zu Sunitinib brachen weniger Patienten die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab (2,7 % gegenüber 6,3 %).
- Nach Abbruch der Studienbehandlung erhielten 58 Patienten (25,6 %) aus dem Sunitinib-Arm Ripretinib;
- 139 Patienten (61,5 %) aus dem Ripretinib-Arm erhielten später Sunitinib.
- In der AP-ITT-Population gab es 185 OS-Ereignisse (40,8 %);
- die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 28,7 bzw. 28,5 Monate für Ripretinib und Sunitinib.
- Das OS war bei Ripretinib im Vergleich zu Sunitinib in der AP-ITT-Population (Median 35,5 vs. 30,9 Monate; HR 0,88, 95% CI 0,66 bis 1,18; nominaler P = 0,39) und der KIT-Exon-11-ITT-Population (Median 34,0 vs. 31,5 Monate; HR 1,05, 95% CI 0,75 bis 1,48; nominaler P = 0,77) ähnlich.

Verträglichkeit:
- unter Ripretinib traten weniger TEAEs des Grades 3/4 auf als unter Sunitinib (95 [42,6%] vs. 149 [67,4%]).
- Dosisunterbrechungen und -reduzierungen waren unter Ripretinib geringer als unter Sunitinib.

Fazit:

In der zweiten IA von INTRIGUE war das Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsarmen laut den Studienautoren ähnlich. Das Sicherheitsprofil blieb auch mit zusätzlichen Daten konsistent. Die Ergebnisse belegen eine günstige Sicherheit von Ripretinib bei Patienten mit fortgeschrittenem GIST, die zuvor mit Imatinib behandelt wurden.

TF

Overall survival and long-term safety in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor previously treated with imatinib: Updated analyses from INTRIGUE. Abstract: 11524 | Poster Bd #: 458: Robin Jones, Jean-Yves Blay, Suzanne George, et al.Presenter: Robin Lewis Jones, MD, MBBS, BSc, MRCP

Sarkom

Günstige Sicherheit von Ripretinib bei zuvor mit Imatinib behandelten Patienten mit fortgeschrittenem GIST

In der ersten Zwischenanalyse (IA) zum Gesamtüberleben (OS) in der INTRIGUE-Studie waren die Daten mit Ripretinib und Sunitinib unausgereift (OS-Ereignisrate, 22,3 %), und das mediane OS wurde in keinem der beiden Arme für die KIT-Exon-11-intent-to-treat- (ITT) und die All-Patient- (AP) ITT-Population erreicht (S Bauer, et al. J Clin Oncol. 2022). Darüber hinaus zeigte Ripretinib ein günstigeres Sicherheitsprofil mit weniger behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen (TEAEs) des Grades 3/4 als Sunitinib. Hier stellen die Autoren die zweite IA des OS und aktualisierte Sicherheitsdaten aus INTRIGUE vor.

Studienanlage:

- INTRIGUE ist eine globale, offene Phase-3-Studie, in die erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem GIST aufgenommen wurden, die ein Fortschreiten der Krankheit oder eine Unverträglichkeit gegenüber Imatinib hatten (NCT03673501).
- Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 auf Ripretinib 150 mg einmal täglich (QD) oder Sunitinib 50 mg QD (4 Wochen on/2 Wochen off) und wurde nach KIT-Mutationsstatus und Imatinib-Unverträglichkeit stratifiziert.

Behandlungsergebnisse:

- Von 453 Patienten in der AP-ITT-Population erhielten 444 eine Behandlung;
- 51 blieben in Behandlung (33/223 [14,8%] mit Ripretinib und 18/221 [8,1%] mit Sunitinib).
- Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Behandlung waren ein Fortschreiten der Krankheit (PD) (55,4 %), eine PD (Prüfarzt, 10,6 %), eine klinische PD (5,9 %), die Rücknahme der Einwilligung (5,4 %) und ein unerwünschtes Ereignis (AE; 4,5 %);
- bei Ripretinib im Vergleich zu Sunitinib brachen weniger Patienten die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab (2,7 % gegenüber 6,3 %).
- Nach Abbruch der Studienbehandlung erhielten 58 Patienten (25,6 %) aus dem Sunitinib-Arm Ripretinib;
- 139 Patienten (61,5 %) aus dem Ripretinib-Arm erhielten später Sunitinib.
- In der AP-ITT-Population gab es 185 OS-Ereignisse (40,8 %);
- die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 28,7 bzw. 28,5 Monate für Ripretinib und Sunitinib.
- Das OS war bei Ripretinib im Vergleich zu Sunitinib in der AP-ITT-Population (Median 35,5 vs. 30,9 Monate; HR 0,88, 95% CI 0,66 bis 1,18; nominaler P = 0,39) und der KIT-Exon-11-ITT-Population (Median 34,0 vs. 31,5 Monate; HR 1,05, 95% CI 0,75 bis 1,48; nominaler P = 0,77) ähnlich.

Verträglichkeit:

- unter Ripretinib traten weniger TEAEs des Grades 3/4 auf als unter Sunitinib (95 [42,6%] vs. 149 [67,4%]).
- Dosisunterbrechungen und -reduzierungen waren unter Ripretinib geringer als unter Sunitinib.

Fazit:

In der zweiten IA von INTRIGUE war das Gesamtüberleben zwischen den Behandlungsarmen laut den Studienautoren ähnlich. Das Sicherheitsprofil blieb auch mit zusätzlichen Daten konsistent. Die Ergebnisse belegen eine günstige Sicherheit von Ripretinib bei Patienten mit fortgeschrittenem GIST, die zuvor mit Imatinib behandelt wurden.

TF

LUSPATERCEPT VERSUS EPOETIN ALFA FOR TREATMENT (TX) OF ANEMIA IN ESA-NAIVE LOWER-RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROMES (LR-MDS) PATIENTS (PTS) REQUIRING RBC TRANSFUSIONS: DATA FROM THE PHASE 3 COMMANDS STUDY

Della Porta M. Jun 8, 2023; 387802; S102

Sarkom

Die Studie bestätigt die Wirksamkeit von Trabectedin plus Nivolumab, insbesondere bei Patienten mit Lipo- oder Leiomyosarkomen

Die Autoren haben hier die Wirksamkeit und Sicherheit von Trabectedin plus Nivolumab als Zweitlinienbehandlung von Patienten mit Anthrazyklin-behandeltem metastasiertem oder inoperablem STS untersucht.

Studienanlage (NCT03590210):

- In die prospektive, explorative, nicht-randomisierte Phase-II-Studie NiTraSarc wurden Patienten mit fortgeschrittenen Lipo- oder Leiomyosarkomen (Gruppe A; GA) oder mit Nicht-L-Sarkomen (Gruppe B; GB) aufgenommen.
- Die Patienten wurden zunächst mit drei Zyklen Trabectedin 1,5 mg/m2 behandelt, gefolgt von der Kombination aus Trabectedin 1,5 mg/m2plus Nivolumab 240 mg in einer so genannten "späten Kombinationskohorte" (LCC) für bis zu 16 Zyklen.
- Nach positiven Ergebnissen einer vorab geplanten Zwischenanalyse erhielten die Patienten die Kombinationstherapie bereits ab Zyklus 2 in einer "frühen Kombinationskohorte" (ECC).
- Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die progressionsfreie Überlebensrate nach 6 Monaten (PFSR6) gemäß RECIST v.1.1.
- Bei allen Patienten wurde eine zentrale pathologische Beurteilung (CPA) der Tumorproben durchgeführt. Die aktualisierten Ergebnisse nach der CPA werden vorgestellt.

Baseline:

- Insgesamt wurden 92 Patienten für die Studie rekrutiert: 43 Patienten in GA und 49 in GB.
- In der GA hatten 28 Patienten (63 %) ein Leiomyosarkom und 15 (37 %) ein Liposarkom.
- Die häufigsten Sarkomtypen in GB waren pleomorphe (n = 12), spindelzellige (n = 11), fibromyxoide (n = 6), synoviale (n = 5) und epitheliale (n = 4) Sarkome.

Behandlungsergebnisse:

- Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,6 Monaten betrug die Gesamt-PFSR6 gemäß CPA bei GA 47,6 % (60 % bei LCC gegenüber 36,4 % bei ECC) und 14,6 % bei GB.
- Das mediane PFS war bei GA im Vergleich zu GB numerisch höher (5,5 vs. 2,3 Monate) und bei LCC im Vergleich zu ECC sogar länger (9,8 vs. 4,4 Monate).
- Das mediane Gesamtüberleben war bei GA mehr als dreimal so lang wie bei GB (18,7 vs. 5,6 Monate) und wiederum länger bei LCC vs. ECC (24,6 vs. 13,9 Monate).

Verträglichkeit:

- Die Sicherheit von Trabectedin und Nivolumab entsprach dem Sicherheitsprofil jedes einzelnen Medikaments, wobei es keine relevanten neuen Erkenntnisse für die Kombination oder zwischen LCC und ECC gab.

Fazit:

Die Studie bestätigt laut den Studienautoren die Wirksamkeit von Trabectedin plus Nivolumab, insbesondere bei Patienten mit Lipo- oder Leiomyosarkomen. Es gibt einen signifikanten Unterschied zwischen ECC und LCC in Bezug auf PFSR6, PFS und OS. Die Ergebnisse bei Patienten mit Nicht-L-Sarkomen rechtfertigen gemäss den Autoren keine weitere Untersuchung dieser Kombination.

TF

AEfficacy and safety of nivolumab and trabectedin in pretreated patients with advanced soft tissue sarcomas (STS): Results of a phase II trial of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG-15, NitraSarc).

Abstract: 11500: Peter Reichardt, Dimosthenis Andreou, Anne Flörcken, et al.

Presenter: Peter Reichardt MD, PhD

ASCO 2023 – ein beeindruckender Kongress mit vielen spannenden Studienergebnissen im Feld der gastro-intestinalen Onkologie.

Obwohl die präsentierten Studienergebnisse keine «practise changing» Verfahren für die Verdauungstrakt Tumore darstellen, waren eine Fülle von Studien in ihren positiven Signalen sehr interessant und werden in den weiteren Schritten in Phase-3 Studien weiterverfolgt.

In der Übersicht gliedere ich meine Eindrücke in Neuigkeiten der **Immun-Onkologika**, der **zielgerichteten Therapie** und auch die **Behandlung der Rektumkarzinome.**
Aber es sollten auch negative Studienergebnisse wie zum Beispiel der ATTRACTION-5 mit dem fehlenden Benefit für den adjuvanten Effekt von Nivolumab beim resezierten Magenkarzinom oder der negativen Studie in der Anwendung von nal-Irinotecan beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom im Vergleich zum Standard Gemcitabine-Abraxane der NAPOLI-1 berichtet werden.

Immuntherapie

Im Bereich der Immuntherapie waren vor allem die ersten Ergebnisse der Morpheus Studie im Bereich der nicht-resektablen hepatozellulären Karzinome (uHCC) sehr spannend. In der Erstlinie wurde die Kombination von anti-Tigit TIGIT Tiragolumab plus der bekannten Kombination von Atezolizumab und Bevacizumab angewandt mit einer ORR von 56%. Diese vielversprechenden Ergebnisse sind Grundlage, um diese Kombination nun in der weltweiten Phase-3 Studie als neuen möglichen Therapiestandard zu prüfen. In dem resektablen Feld des HCC wurden frühe Daten der Kombination von Atezolizumab und Bevacizumab in der IMbrave050 Studie als adjuvante Therapie bereits am AACR dargestellt und nun mit dem Benefit der Steigerung und des Erhaltens der Lebensqualität demonstriert. Dennoch werden diese Ergebnisse mit den gewissen Nebenwirkungen in den aktuellen Expertenkreisen mit einer gewissen Skepsis diskutiert und es bleibt derzeit offen, ob diese Kombination bereits in der adjuvanten Phase als neuer Standard einzusetzen ist. Weitere positive Studien für den Erhalt respektive der Steigerung der Lebensqualität (HRQoL) wurden im Feld der biliären Tumore mit der KN-966 Studie als auch im uHCC erste Therapielinie durch die Himalaya Studie dargestellt. Interessant hierbei war ebenfalls, dass eine immun-vermittelte Nebenwirkung (imAE) mit einem Grad 3 beim uHCC keine Verschlechterung des Gesamtüberlebens zeigte. Auch Langzeitdaten über mehrere Jahre der CM-649 Studie haben einen klinischen bedeutsamen als auch weiterhin statistischen Benefit von PFS und OS in der Chemotherapie plus Nivolumab in der CPS >5 Gruppe der fortgeschrittenen Magenkarzinome in der ersten Therapielinie bestätigt.

Zielgerichtete Therapie

Im zweiten Bereich der Zielgerichteten Therapie waren für mich die Behandlung der Her-2 positiven mit der jeweiligen Vorbehandlung einer HER-2 gerichteten Therapie der gastro-intestinalen Tumore von zentraler Bedeutung. Im Bereich der kolorektalen Tumore wurde die DESTINY-CRC02 mit ihren primären Resultaten der refraktären und stark vorbehandelten kolorektalen Tumoren präsentiert. Hierbei wurde der Antikörper-gebundene und mit einer Chemotherapie verbundene Wirkstoff (ADC) Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) nun angewandt und die Ergebnisse erzielten eine erstaunliche cORR von 38% mit einer tolerablen Toxizität. Mit der weiteren Mountaneer-3 Studie haben wir zukünftig eine weitere Möglichkeit diese CRC HER-2 positive Population gezielter und besser zu behandeln.
Für das Feld der biliären HER-2 positiven Tumore mit einer Vorbehandlung von Trastuzumab sind 2 weitere Studien hervorzuheben. Die SGNTUC-019 (Tucatinib plus Trastuzumab) als auch die HERIZON-BTC-01 Studie mit dem Antikörper Zandidatamab wiesen erstaunlich gute ORR zwischen 41-46% in der vorbehandelten Population mit zusätzlich einem Gesamtüberleben von mehr als 15 Monaten auf. Dies ist ein starkes Signal in dieser aggressiven Tumorgruppe.
Weitere zielgerichtete Therapien im Bereich des fortgeschrittenen Magenkarzinoms hatten positive Ergebnisse in der GLOW Studie mit dem Claudin 18.2 Antikörper Zolbetuximab plus CAPOX als Erstlinie gezeigt und wir hoffen, dass dieser neue Therapiestandard für die Claudin 18.2 bald auch in der Schweiz verfügbar ist. Zusätzlich sind die guten Ergebnisse der KRYSTAL-1 Studie für den KRAS-G12C Antikörper für Tumore des biliären und pankreatischen als auch Magenkarzinombereichs zu beachten, worin eine Krankheitskontrolle (DCR) von 86% erreicht wurde.

Rektumkarzinome

In einer kurzen Darstellung möchte ich abschliessend den wichtigen Part der Rektumkarzinome zusammenfassen. Hierbei sind für mich 2 Studien zu nennen. Einerseits das «late-breaking abstract» (LBA) 2, welches in der «presidential session» mit grosser Anerkennung präsentiert wurde. Die **Alliance Studie PROSPECT,** worin auch die **SAKK** mitwirkte, konnte zeigen, dass bei gewissen Patienten (cT2N+, cT3N3, cT3N+) eine neoadjuvante FOLFOX Therapie unter Umständen eine Radiotherapie den Patienten ersparen kann und im Fazit als gleichwertig mit dem klassischen Langzeit Radiochemotherapiekonzept (XRT) zu sehen ist. Für die sehr fortgeschrittenen Rektumkarzinome (cT4, cN2+, tief sitzenden Rektumkarzinome) hat das Update der PRODIGE32 als bislang einzige Studie einen Behandlungsvorteil im Gesamtüberleben und auch im Ansprechen auf die erhöhte pathologische komplette Remission (pCR) in der intensivierten neoadjuvanten Therapie mit FOLFIRINOX zur Radiotherapie gezeigt.
Als daraus folgender Schritt steht hier nun ein weltweites Update der Guidelines der Behandlungen der Rektumkarzinome an. Hierbei wäre eine folgende Unterteilung möglich:

1. niedrig Risiko Rektumkarzinom: Chemotherapie +/- XRT (Prospect/Alliance trial)
2. niedrig Risiko Rektumkarzinom Ziel eines Organerhaltes mit klinischen CR: XRT gefolgt von Chemotherapie (salvage surgery als Option).
3. High risk (T4 and or N2): Chemotherapie (PRODIGE32) gefolgt von XRT

Zusammenfassend bleiben die Eindrücke vom ASCO 2023 somit sehr spannend im Feld der gastro-intestinalen Onkologie. Ein Blick mit einer gewissen Erwartungshaltung von einer Bestätigung dieser Signale in grösseren Studien wird bereits auf den ESMO 2023 erwartet.

Fazit

Es muss an dieser Stelle betont werden und ist das Fazit vom ASCO 2023: Gastro-intestinale Tumore sollen von Beginn an mit einer erweiterten molekularen Analyse getestet werden, inklusive der Testung des Immunprofils des PD1/CPS Status. Andernfalls werden aus meiner Sicht in der heutigen Zeit die Patienten nicht adäquat behandelt. Der Ausblick ist auch für unsere Patienten in der Schweiz recht positiv bald weitere Behandlungsmöglichkeit im Feld der Immun-Onkologika als auch der zielgerichteten Therapie zu erhalten.

Dr. med. Alexander Siebenhühner

Lungenkarzinom

Sotorasib in Kombination mit CBDCA/PEM zeigte eine günstige ORR

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Sotorasib in Kombination mit einer Platin-Doublett-Chemotherapie bei KRAS G12C-mutiertem nicht-squamösem, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (non-Sq, NSCLC) ist laut den Studienautoren nicht untersucht worden.
Studienanlage:

- In diese einarmige Phase-2-Studie wurden Chemotherapie-naive, fortgeschrittene Patienten mit nicht-squamösem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) mit KRAS-G12C-Mutation aufgenommen.
- Die Teilnehmer wurden mit Sotorasib 960mg, QD plus Carboplatin (AUC 5)/Pemetrexed 500mg/m2 für vier Zyklen behandelt, gefolgt von Sotorasib plus Pemetrexed bis zur Krankheitsprogression.

Baseline:

- Es wurden 30 Patienten in die Studie aufgenommen.
- Neunundzwanzig bzw. 27 wurden auf Sicherheit und Wirksamkeit untersucht.
- Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 70 Jahre, Männer/Frauen: 25/5,
- Nie-/Raucher: 1/29, ECOG-Leistungsstatus: 0/1 11/19 und
- PD-L1-Expressionsniveau: ≥50%/1-49%/<1% 15/10/5.

Behandlungsergebnisse:

- Der primäre Endpunkt, die ORR nach unabhängiger Prüfung, lag bei 88,9% (80%CI 78,5-94,8%).
- Das mediane PFS wurde vor allem aufgrund der kürzeren Nachbeobachtungszeit (median 4,2 Monate) nicht erreicht;
- die PFS-Rate nach 6 Monaten betrug 61,2 %.
- Die OS-Rate lag nach 6 Monaten bei 87,0 %.
- Eine Subgruppenanalyse ergab, dass sich die ORR nicht nach PD-L1-Expressionsniveau unterschied (≥50%/1-49%/<1%: 76,9%/77,8%/80,0%).

Verträglichkeit:

- Häufige unerwünschte Ereignisse waren Anämie, verminderte Neutrophilenzahl, Übelkeit und verminderte Thrombozytenzahl.
- Bei den unerwünschten Ereignissen von Grad≥3 handelte es sich zumeist um hämatologische Toxizitäten, doch trat ein behandlungsbedingter Todesfall (Lungenentzündung) auf.

Genanalysen:

- Bei Studienbeginn waren 70 % der Plasmaproben positiv für KRAS G12C und die häufigste gleichzeitig auftretende Mutation war TP53 (50 %).
- Nach 3 Wochen war das KRAS G12C bei 60 % der Patienten verschwunden.

Fazit:

Sotorasib in Kombination mit CBDCA/PEM zeigte laut den Studienautoren eine günstige ORR und Verträglichkeit bei fortgeschrittenen NSCLC-Patienten mit KRAS G12C-Mutation, die nicht zu den Sq gehören.

TF

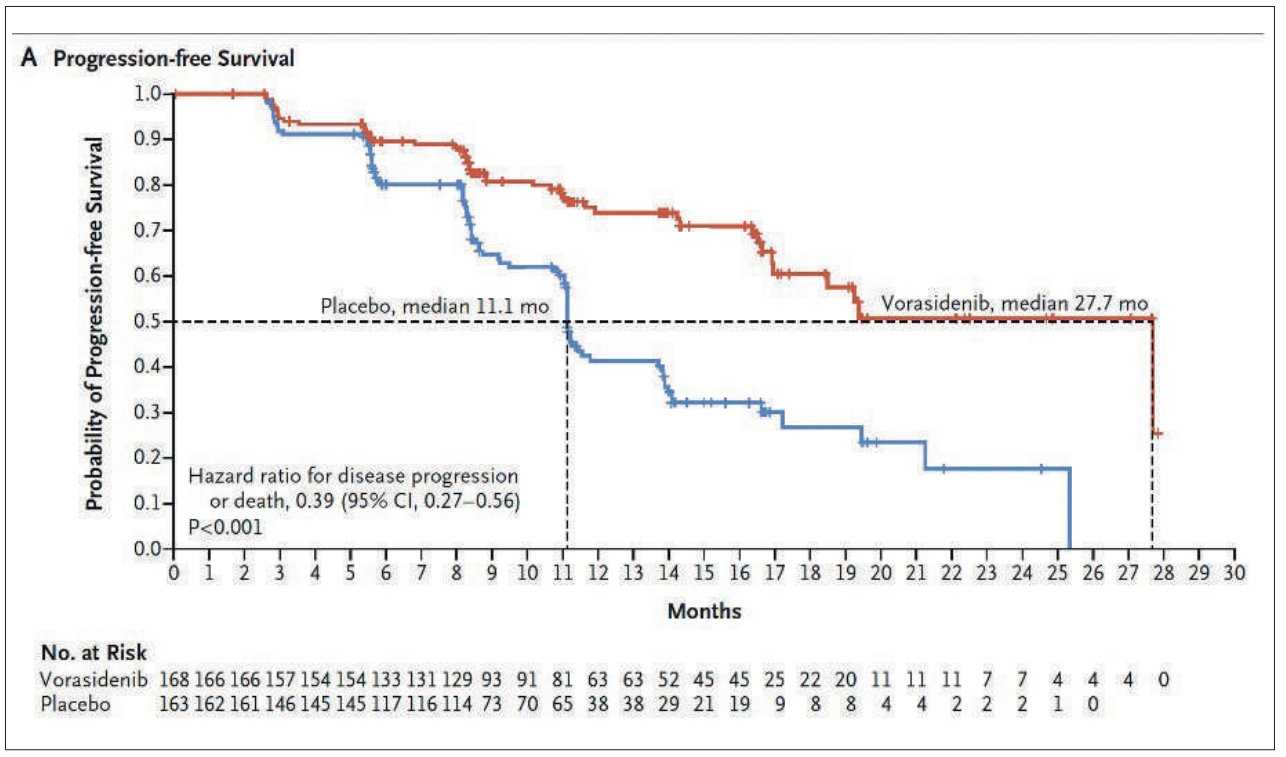
The primary endpoint analysis of SCARLET study: A single-arm, phase II study of sotorasib plus carboplatin-pemetrexed in patients with advanced non-squamous, non-small cell lung cancer with KRAS G12C mutation (WJOG14821L). Abstract: 9006:

Presenter: Hiroaki Akamatsu, MD, PhD

Vorasidenib: aktiv bei Grad 2 Gliomen mit IDH1- oder IDH2-Mutantion

Patienten mit Grad 2 Gliomen haben in >80% Mutationen im Isocitrat-Dehydrogenase 1 oder 2 (IDH1, IDH2)-Gen, wodurch das Enzym 2-Hydroxyglutarat (2-HG) produziert wird und zum Tumorwachstum führt. Vorasidenib ist der erste oral verfügbare duale Inhibitor von IDH1 und IDH2 und somit «first-in-class».

Die INDIGO-Studie ist eine grosse multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo kontrollierte Phase-III-Studie. Die Wirksamkeit und Sicherheit von 40mg Vorasidenib täglich mit Placebo verglichen werden bei Patienten mit operiertem residualem oder rezidivierendem Gliom Grad 2, die keine weitere Behandlung erhalten haben. Der primäre Endpunkt war das PFS: Es wurde nach jedem 28 Tage Zyklus die Wirkung/Sicherheit für die ersten 36 Zyklen erfasst. Sekundär wurde die Zeit bis zur nächsten Therapie erfasst. Für Patienten mit einer Progression unter Placebo war ein Crossover erlaubt, wenn bildgebend die Progression eindeutig war. Es wurden 331 Patienten, medianes Alter 40.2 Jahre, 172 mit Oligodendrogliom und 159 mit Astrozytom, median 2.4 Jahre nach der letzten Operation in die Studie aufgenommen und 1:1 randomisiert. 168 Patienten erhielten Vorasidenib und 163 Patienten ein Placebo. Nach einem Follow-Up von 14.2. Monaten waren 226 Patienten weiter unter Behandlung (68.3%). Das mediane PFS betrug 27.7 Monate für Vorasidenib vs. 11.1 Monate für den Placebo-Arm mit einer klaren Signifikanz (HR, 0.39; 95% CI, 0.27-0.56; P<0.001). Auch die Zeit zur nächsten Therapie war deutlich und signifikant verlängert (HR 0.26; 95% CI, 0.15 - 0.43; P<0.001). AE's > Grad 3 wurden in 22.8. im Verum Arm versus 13.5.% im Placebo Arm dokumentiert. Eine reversible ALT Erhöhung Grad >3 wurde bei 9.6% dokumentiert versus Null im Placebo-Arm. Mildere reversible Nebenwirkungen waren Müdigkeit, Nausea, Kopfweh und Diarrhoe.



INDIGO: A global, randomized, double-blinded, phase 3 study of vorasidenib versus placebo in patients with residual or recurrent grade 2 glioma with an IDH1/2 mutation.

Somit haben wir erstmals eine zielgerichtete wirksame Therapie für Patienten mit Grad 2 Gliomen, welche eine IDH1 oder IDH2 Mutation aufweisen. Im längeren Follow-up wird sich zeigen, ob sich dies auch auf die OS auswirkt, wobei die Crossover Option hier zu beachten sein wird. Weitere Studien bei höhergradigen Gliomen sind nun geplant oder bereits aktiv, wobei insbesondere auch die Kombinationen mit Checkpoint-Inhibitoren interessieren. Mit Vorasidenib wird erstmals ein neues Kapitel in der gezielten medikamentösen Behandlung von Hirntumoren geschrieben.

Prof. em. Dr. med. Thomas Cerny

Ingo K. Mellinghoff, et al
LBA1, auch im NEJM parallel publiziert

VERZENIOS®

Für Frauen mit HR+/HER2- lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom[1]

Verzenios® abemaciclib

«Mein Krebs macht keine Pause. Verzenios® auch nicht.[1]»

Der erste und einzige CDK4 & 6 Inhibitor mit kontinuierlicher Gabe[1]

VERZENIOS®
MONOTHERAPIE
19,7% ORR[2]
(95% KI: 13,3 - 27,5)
Clinical Benefit Rate (**CBR**) = **42,4%**
(CBR = ORR+SD≥6 Monate)

VERZENIOS® + AI
29,0 Monate mPFS[3]
vs. 14,8 Monate mit AI allein
HR = 0,518 (95% KI: 0,415 - 0,648)
p<0,0001

VERZENIOS® + FULVESTRANT
45,8 Monate mOS[4]
vs. 37,3 Monate mit Placebo + Fulvestrant
HR = 0,784 (95% KI: 0,644 – 0,955)
p=0,0157

AI = Aromatasehemmer; mPFS = median Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrate); mOS = median Overall survival (medianes Gesamtüberleben); SD = Stable Disease (stabile Erkrankung).

Referenzen: 1. Verzenios® Fachinformation, www.swissmedicinfo.ch. **2.** Dickler MN et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. Clin Cancer Res. 2017; 23: 5218-5224. **3.** Goetz, M. et al (2022) „LBA15 - MONARCH 3: Interim overall survival (OS) results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+, HER2- advanced breast cancer (ABC)." Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S808-S869. 10.1016/annonc/annonc1089. Presented at ESMO congress, 9-13 September 2022.0. **4.** Sledge GW Jr, et al. Final Overall Survival Analysis of Monarch 2 : A Phase 3 trial of Abemaciclib Plus Fulvestrant in Patients with Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. Presented at San Antonio Breast Cancer Symposium, 6-10 december 2022. Poster PD13-11.

Fachpersonen können die Referenzen beim Unternehmen jederzeit anfordern.

Verzenios® (Abemaciclib) Filmtabletten. I: Behandlung von postmenopausalen Frauen mit hormonrezeptor-(HR)-positivem, bezüglich humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrinbasierte Therapie oder in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Als Monotherapie bei Krankheitsprogression nach endokriner Therapie und einem oder zwei Chemotherapie- Regimen bei metastasierendem Karzinom, wenn eine Chemotherapie nicht geeignet ist. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen in Kombination mit einem LHRH-Agonisten. **D:** Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg zwei Mal täglich bei Verwendung in Kombination mit einer endokrinen Therapie und 200 mg zwei Mal täglich als Einzelwirkstoff. **KI:** Überempfindlichkeit. **W/V:** Neutropenie, Infektionen, Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis, Diarrhö, erhöhte Aminotransferasen, venöse Thromboembolie. Enthält Lactose. Verzenios kann die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. **IA:** CYP3A4-Inhibitoren können die Plasmakonzentration von Abemaciclib erhöhen, CYP3A4-Induktoren können die Plasmakonzentration von Abemaciclib senken. Die Auswirkung einer Hemmung von P-gp oder BCRP auf die PK von Abemaciclib wurde nicht untersucht. Vorsicht und eine Überwachung der Toxizität sind bei gleichzeitiger Behandlung mit sensitiven Substraten für P-gp oder BCRP mit enger therapeutischer Breite wie z. B. Digoxin und Dabigatran geboten. Sensitive Substrate für P-gp oder BCRP, die keine enge therapeutische Breite aufweisen, wie z. B. Pitavastatin, Pravastatin und Rosuvastatin, können mit Vorsicht angewendet werden. Abemaciclib und seine wichtigsten aktiven Metaboliten hemmen bei Konzentrationen, die mit der zugelassenen empfohlenen Dosierung zu erreichen sind, die renalen Transporter OCT2, MATE1 und MATE2-K. **Sch/S:** Es liegen keine Daten zur Anwendung von Abemaciclib bei Schwangeren vor. Verzenios sollte daher während der Schwangerschaft und von Frauen im gebärfähigen Alter, die kein Verhütungsmittel anwenden, nicht verwendet werden, sofern dies nicht absolut notwendig ist. Wenn Verzenios während der Schwangerschaft verwendet wird oder wenn eine Patientin während der Behandlung schwanger wird, ist die Patientin über das potentielle Risiko für den Fötus aufzuklären. Es ist nicht bekannt, ob Abemaciclib in die menschliche Milch ausgeschieden wird. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sollten während der Behandlung mit Abemaciclib und während eines Zeitraums von wenigstens 3 Wochen nach der letzten Verabreichung von Abemaciclib nicht stillen. **UAW:** Sehr häufig: Infektionen, Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, verminderter Appetit, Geschmacksstörung, Schwindel, Diarrhö, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Haarausfall, Juckreiz, Müdigkeit, Fieber, ASAT/ALAT erhöht, verminderter Appetit. Häufig: venöse Thromboembolie, Lymphopenie, interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis. **P:** 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg: 28 und 56 Filmtabletten. Abgabekategorie A. Kassenzulässig. Weitere Informationen finden Sie unter www.swissmedicinfo.ch. Eli Lilly (Suisse) SA, ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE). V11-2020

Lilly

PP-AL-CH-0414/06.2023

Interview

Im Gespräch mit Dr. med. Dr. sc. med. Egle Ramelyte, Zürich

? Welche Ergebnisse waren aus Schweizer Perspektive für Sie erwähnenswert?

Mit unserer Studie können wir zeigen, dass intraläsionale onkolytische Virotherapie bei Patienten mit Nicht-Melanom-Hautkrebs (NMSC) und primären kutanen Lymphomen klinische Wirksamkeit zeigt und ein gutes Sicherheitsprofil mit wenig, gut kontrollierbaren Nebenwirkungen hat. Sowohl NMSC (häufigster Hautkrebs weltweit und in der Schweiz), als auch kutane Lymphome benötigen neue therapeutische Optionen. Unsere Ergebnisse sind somit sowohl für Patienten in der Schweiz als auch in anderen Ländern relevant.

? Gab es für Sie Practice Changing Daten in ihrem Gebiet der Onkologie (Diagnostik, Therapie, Nachsorge)?

Dieses Jahr wurden teilweise Updates zu bereits bekannten Studien berichtet, und teilweise wurden auch Daten zu ganz neuen Studien berichtet.

Natürlich sind die Ergebnisse der Studie mit adjuvanter mRNA Krebs-Impfung mit Immuntherapie bei Melanompatienten sehr interessant und haben Potential Practice Changing zu werden. Da brauchen wir noch längere Beobachtungszeit und grössere Studien. Daten zur neoadjuvanten Immuntherapie bei resezierbarem Plattenepithelkarzinom sind auch vielversprechend, da fehlt noch der Vergleich mit Standardtherapie und längere Beobachtungszeit.

Zirkulierendes Tumor-DNA (ctDNA) wird immer häufiger analysiert und Daten vom ASCO 2023 weisen weiter darauf hin, dass die Rolle der ctDNA bei Diagnostik und Nachsorge in der Onkologie immer grösser wird.

? Welche bedeutenden Daten im Bereich Immuno-Onkologie wurden am ASCO nach Ihrem Dafürhalten präsentiert?

Sehr spannend und bedeutend waren die Daten zur adjuvanten Therapie mit mRNA Krebs-Impfung in Kombination mit anti-PD-1 Antikörper bei Patienten mit reseziertem Melanom. Gemäss Lead-Author Dr. Khattak wird die Reduktion des Rezividsrisikos mit der Kombination grösser als mit antiPD1 Monotherapie.

? Welche bedeutenden Daten im Bereich Targeted Therapie wurden aus Ihrer Sicht präsentiert?

Dieses Jahr lag der Fokus vor allem auf der Immuntherapie, deswegen wurden meiner Meinung nach keine bedeutenden Daten im Bereich Targeted Therapie von Melanom/Hautkrebs präsentiert.

? Welche Form von Teilnahme am ASCO bevorzugen Sie und weshalb?

Ich bevorzuge die Teilnahme vor Ort, den direkten Kontakt und den Austausch mit Kollegen. So werden auch potentielle Forschungskollaborationen gestartet.

▶ **Eleonore E. Droux**

Lungenkarzinom

Erhebliche Verbesserung des DFS mit Pembrolizumab

In PEARLS/KEYNOTE-091 verlängerte Pembrolizumab bei der zweiten Zwischenanalyse signifikant das DFS im Vergleich zu Placebo in der Gesamtpopulation von Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC im Stadium IB-IIIA nach AJCC v7, die eine adjuvante Chemotherapie (Chemo; bis zu 4 Zyklen) gemäß den lokalen Leitlinien erhalten hatten oder nicht. Hier stellen die Autoren die Ergebnisse derjenigen Patienten vor, die gemäß Protokoll 1-4 Zyklen einer vorherigen adjuvanten Chemotherapie erhalten haben.

Studienanlage (NCT02504372):

- Teilnahmeberechtigte Erwachsene hatten einen pathologisch bestätigten, vollständig resezierten NSCLC im Stadium IB (T ≥4 cm), II oder IIIA (AJCC v7) mit beliebiger PD-L1-Expression,
- einen ECOG-Leistungsstatus von 0 oder 1 und hatten
- keine neoadjuvante Strahlentherapie oder Chemotherapie erhalten.
- Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf Pembro 200 mg oder pbo Q3W für 18 Dosen (~1 Jahr) randomisiert; die Teilnahme an einer adjuvanten Chemotherapie (ja oder nein) war einer der Stratifikationsfaktoren.

Baseline:

- Von 1177 Patienten in der ITT-Population erhielten 1010 (85,8%) eine adjuvante Chemotherapie und wurden in diese Analyse einbezogen (Pembro, n = 506; Pbo, n = 504).
- Die Patienten erhielten im Median 17 bzw. 18 Studiendosen.
- Zum Stichtag hatten 52,6 % der Patienten in der Pembro-Gruppe und 64,9 % in der Pbo-Gruppe die Behandlung abgeschlossen.

Behandlungsergebnisse:

- Das mediane (95% CI) DFS betrug 58,7 Monate (39,2 Monate - nicht erreicht [NR]) in der Pembro-Gruppe gegenüber 34,9 Monaten (28,6 Monate - NR) in der pbo-Gruppe (HR, 0,73 [95% CI, 0,60-0,89]).
- Die geschätzten 18-Mo-DFS-Raten lagen bei 73,8 % bzw. 63,1 %.
- Bei Patienten mit PD-L1 TPS ≥50% (pembro, n = 143; pbo, n = 141) war das mediane DFS in beiden Behandlungsarmen NR (HR, 0,80 [95% CI, 0,54-1,20]).

Verträglichkeit:

- Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-5 traten bei 170 Patienten (34,3 %) im Pembro-Arm und 128 (25,7 %) im pbo-Arm auf (Grad 5, 2,2 % vs. 1,0 %).
- Immunvermittelte SARs und Infusionsreaktionen traten bei 195 Patienten (39,3%) im Pembro-Arm und 69 (13,8%) im Pbo-Arm auf.

Fazit:

In Übereinstimmung mit der ITT-Population verbesserte Pembro laut den Studienautoren das DFS gegenüber Pbo in der Untergruppe der Patienten mit NSCLC im Stadium IB (T2a ≥4 cm), II oder IIIA, die nach vollständiger Resektion eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie erhalten hatten, erheblich und ermöglichte die US-amerikanischen FDA-Zulassung für die adjuvante Behandlung dieser Patientengruppe.

TF

Pembrolizumab vs placebo for early-stage non-small-cell lung cancer after resection and adjuvant therapy: Subgroup analysis of patients who received adjuvant chemotherapy in the phase 3 PEARLS/KEYNOTE-091 study.

Abstract: 8520 | Poster Bd #: 147: Kersti Oselin, Byoung Yong Shim, Morihito Okada, et al.

Presenter: Kersti Oselin MD, PhD

Lungenkarzinom

DFS in allen Untergruppen unabhängig vom KRAS-Status konsistent und zugunsten von Atezolizumab

Die Phase-III-Studie IMpower010 (NCT02486718) hat ihren primären Endpunkt des krankheitsfreien Überlebens (DFS) erreicht. Dies führte zur Zulassung von Atezolizumab nach einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie bei vollständig reseziertem PD-L1 TC ≥1% oder ≥50% NSCLC im Stadium II-IIIA in den USA, der EU und anderen Regionen. Mutiertes KRAS (mKRAS) ist der häufigste onkogene Treiber bei metastasiertem NSCLC (27 % mKRAS [KRAS G12C,11 %]; Osta et al, J Thorac Oncol 2019). Hier berichten die Studienautoren über explorative DFS-Ergebnisse nach KRAS-Mutationsstatus bei Patienten aus IMpower010.

Studienanlage:

- Zum Studiendesign und den primären Ergebnissen von IMpower010 vgl. Felip et al, Lancet 2021.
- Nach vollständiger Resektion erhielten die Patienten eine Cisplatin-basierte Chemotherapie (1-4 21-tägige Zyklen) und wurden anschließend randomisiert, um Atezolizumab 1200 mg q3w (16 Zyklen) oder beste unterstützende Behandlung (BSC) zu erhalten.
- In dieser Post-hoc-Analyse wurde das DFS in Untergruppen von Patienten nach KRAS-Mutationsstatus bewertet. Der KRAS-Mutationsstatus wurde retrospektiv mittels Whole-Exome-Sequencing (WES) an reseziertem Tumorgewebe bestimmt.
- Die Analysen wurden bei Patienten durchgeführt, deren Tumoren einen beliebigen mKRAS-Typ aufwiesen, einschließlich G12C.
- Eine separate Analyse der KRAS-G12C-Untergruppe wurde aufgrund der begrenzten Patientenzahl nicht durchgeführt.

Studienergebnisse:

- Von den 1005 Patienten in der Intention-to-Treat-Population (alle randomisierten Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA) bildeten 603 die WES-Biomarker-evaluable-Population (WES-BEP), und von diesen hatten 536 NSCLC im Stadium II-IIIA.
- Innerhalb der WES-BEP im Stadium II-IIIA betrug die Prävalenz von mKRAS und KRAS G12C 22 % (n=118) bzw. 10 % (n=52).
- mKRAS war in weißen, nicht-squamösen und Raucher-Populationen angereichert.
- Atezolizumab zeigte unabhängig vom KRAS-Status in der WES-BEP im Stadium II-IIIA eine Verbesserung des DFS gegenüber BSC.
- In der mKRAS-Stufe II-IIIA WES-BEP zeigte Atezolizumab unabhängig vom PD-L1-Status eine Verbesserung des DFS gegenüber BSC.

Fazit:

In IMpower010 war die Prävalenz von mKRAS und KRAS G12C ähnlich hoch wie beim metastasierten NSCLC. Trotz der begrenzten Patientenzahl schien das DFS in allen Untergruppen laut den Studienautoren unabhängig vom KRAS-Status konsistent und zugunsten von Atezolizumab zu sein.

TF

IMpower010: Exploratory analysis of disease-free survival by KRAS status in patients with stage II-IIIA NSCLC treated with adjuvant atezolizumab vs best supportive care.

Abstract: 8522 | Poster Bd #: 149: Martin Reck, Minu Srivastava, Heather Wakelee, et al.

Presenter: Martin Reck MD, PhD

Weniger Chemotherapien durch präzisere Risikoeinschätzung – Zwei deutsche Forscherinnen läuten neue Ära der individualisierten Therapie bei Brustkrebs ein

Die Forschung der Preisträgerinnen des Deutschen Krebspreis 2023 verändert die Therapierealität: Nur 20 % der Frauen ohne Lymphknotenbefall und nur etwa 30 % der Frauen (< 50 Jahre) mit ein bis zu drei befallenen Lymphknoten benötigen eine Chemotherapie.

Prof. Dr. Nadia Harbeck (München) und **Prof. Dr. Ulrike Nitz** (Mönchengladbach) wurde der Deutsche Krebspreis in der Kategorie *Klinische Krebsforschung* verliehen. Ihre Forschung „hat die Therapierealität für Frauen mit frühem Brustkrebs weltweit verändert", begründet die Jury ihre Entscheidung. Ausgezeichnet wurden die beiden Medizinerinnen für die zwei bahnbrechenden Studien PlanB und ADAPT. Sie leiteten diese Studien im Rahmen der Westdeutschen Studiengruppe (WSG).

Weniger Chemotherapien ohne Verschlechterung der Heilungschancen

Eine von acht Frauen erkrankt in ihrem Leben an Brustkrebs (1). Wahrscheinlich ist jede Frau in ihrem Leben selbst oder als Angehörige mit dieser Krankheit konfrontiert. Die Diagnose Brustkrebs ist in der Regel ein Schock für die Betroffenen. Die Unsicherheit, welche Therapie die richtige ist, und die Aussicht auf eine mögliche Chemotherapie lösen bei vielen Patientinnen Ängste aus. Etwa 70 % der Betroffenen werden an einem hormonsensiblen Brustkrebs leiden. Bei diesen Frauen ist eine Antihormontherapie gesetzt und es stellt sich immer die Frage, ob eine zusätzliche Chemotherapie vonnöten ist. Dank der Arbeit der beiden deutschen Wissenschaftlerinnen sind Frauen mit hormonsensiblem Brustkrebs sowie ihre Ärzte jetzt in der Lage, die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie mit deutlich mehr Sicherheit und Präzision zu treffen als bislang möglich. Die Deutsche Krebsgesellschaft weist in der Begründung der Preisvergabe darauf hin, dass die Studien vielen Patientinnen eine Entscheidung für eine chemotherapiefreie Therapie mit geringer Belastung ermöglichen werden, ohne dass die Heilungschancen reduziert würden.

Multigen-Analyse und präoperative Abschätzung des Erfolges der Antihormonbehandlung als Schlüssel

Eine Besonderheit der Studien ist, dass die Wissenschaftlerinnen den genetischen Fingerabdruck des Tumors einbezogen haben (PlanB). Mit Hilfe eines Multigentests wird das sogenannte Recurrence Score® Ergebnis ermittelt. Dieser Wert macht eine Vorhersage darüber möglich, ob eine Chemotherapie erforderlich ist. In der Nachfolgestudie ADAPT wurde zusätzlich vor der Operation getestet, wieviel Erfolg von der Antihormontherapie zu erwarten ist. „Durch dieses Verfahren konnte die Zahl der Chemotherapien unter den Studienteilnehmerinnen insbesondere in der Gruppe der jüngeren Frauen (≤50 Jahre) deutlich reduziert werden", so Prof. Ulrike Nitz.

46'000 Frauen mit hormonsensiblem Brustkrebs, aber nur 4.859 durchgeführte Multigentests – Behandlungsrealität und Zukunft

Bei etwa 46.000 Frauen in Deutschland wird pro Jahr ein hormonsensibler (HER2-) Brustkrebs mit bis zu drei befallenen Lymphknoten diagnostiziert (2). Für diese Frauen kann individuell geklärt werden, ob sie wirklich von einer Chemotherapie profitieren. Zusammen mit den amerikanischen Studien, die den identischen Multigentest verwendet haben und den Arbeiten der WSG liegen nun Daten von fast 30.000 Studienpatientinnen vor. Zusammenfassend und gleichlautend zeigen sie: Multigentests und eine Antihormontherapie vor der operativen Entfernung des Tumors können vielen Frauen die Chemotherapie ersparen (3,4,5). Eine weitere im klinischen Alltag wichtige Botschaft ist, dass bei Einsatz von Multigentests nicht nur weniger, sondern auch anderen Frauen eine Chemotherapie empfohlen wird als mithilfe der bislang konventionellen Diagnosekriterien. So kann mithilfe des Tests auch potenziell lebensgefährliche Untertherapie vermieden werden. Das heißt, es verbessert sich die Behandlung einer Gruppe von Frauen, deren Risiko ohne den Multigentest unterschätzt wird, die aber von einer Chemotherapie profitieren.

Zusammenfassend ist eine Chemotherapie bei etwa 20% der Frauen ohne Lymphknotenbefall und etwa 30% der Frauen (jünger als 50 Jahre) mit ein bis zu drei befallenen Lymphknoten gerechtfertigt und für die Heilung notwendig (3,4,5). Für die anderen Patientinnen ist eine chemotherapiefreie Behandlung bei exzellentem Therapieerfolg möglich (unter der Voraussetzung, dass eine kurze präoperative Antihormontherapie insbesondere bei den jungen Frauen erfolgreich war).

Im Jahr 2021 wurden lediglich 4.859 Multigentests über die Krankenkassen abgerechnet6. Nach Umfragen von Brustkrebs Deutschland e.V. werden Multigentests nur etwa einem Viertel der in Frage kommenden Frauen überhaupt angeboten (7).

Die wissenschaftlichen Ergebnisse der WSG-Studien haben inzwischen Eingang in die deutschen und die europäischen Behandlungsempfehlungen gefunden. „Wir hoffen, dass die Auszeichnung mit dem Deutschen Krebspreis der klinischen Umsetzung unserer Forschungsergebnisse einen weiteren deutlichen Schub geben wird", sagte Prof. Ulrike Nitz.

Pressemitteilung der WSG-Westdeutsche Studiengruppe

Literatur:

1. Robert Koch Institut: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Brustkrebs/brustkrebs_node.html
2. Ortmann O. et al., Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2023
3. Sparano J. A. et al., New Engl J Med, 2018
4. Kalinsky K. et al., New Engl J Med, 2021
5. Nitz U et al. J Clin Oncol 2022
6. Abrechnungsstatistik der KBV, Stand 17.03.2023
7. Messinger D. et al., Future Oncology, 2023

oncotype DX®
Breast Recurrence Score

FÜR PATIENTINNEN MIT HR+, HER2–, INVASIVEM BRUSTKREBS IM FRÜHSTADIUM

Es war noch nie so eindeutig

Der Test zur Vorhersage des Chemotherapienutzens[a,1-6]

TAILORx und RxPONDER etablieren den Oncotype DX® Test als Behandlungsstandard[7-12]

JA
CHEMOTHERAPIE

NEIN
CHEMOTHERAPIE

a Die Vorhersage des Chemotherapienutzens für N0-Patientinnen basiert auf der NSABP-B-20-Studie[1,4] und für postmenopausale N1-Patientinnen auf der SWOG-8814-Studie.[5] TAILORx und RxPONDER präzisierten die Schätzungen des Chemotherapienutzens für Patientinnen mit Recurrence Score® Ergebnissen von 11-25 bzw. mit Recurrence Score® Ergebnissen von 0-25.[3,6,7]

HR+=Hormonrezeptor-positiv; HER2–=humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2-negativ; N0=nodal-negativ; N1=nodal-positiv (bis zu 3 positive Lymphknoten); TAILORx=Trial Assigning IndividuaLised Options for Treatment (Rx); RxPONDER=a clinical trial Rx for POsitiveNoDe, Endocrine Responsive breast cancer

Referenzen: 1. Paik et al. *J Clin Oncol.* 2006. **2.** Sparano et al. *N Engl J Med.* 2015. **3.** Sparano et al. *N Engl J Med.* 2018. **4.** Geyer et al. *npj Breast Cancer.* 2018. **5.** Albain et al. *Lancet Oncol.* 2010. **6.** Kalinsky et al. *N Engl J Med.* 2021. **7.** Mit freundlicher Genehmigung referenziert aus NCCN Guidelines® for Breast Cancer V4.2022. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2022. Alle Rechte vorbehalten. Zugriff am 8. August 2022. Die aktuelle und vollständige Version der Leitlinie finden Sie online unter NCCN.org. **8.** IQWiG Medienmitteilung. Veröffentlicht am 9. September 2018. **9.** NICE Leitlinien. https://www.nice.org.uk/guidance/dg34. Veröffentlicht im Dezember 2018. **10.** Burstein et al. *Ann Oncol.* 2019. **11.** Andre et al. *J Clin Oncol.* 2022. **12.** Cardoso et al. *Ann Oncol.* 2019.

Oncotype DX Breast Recurrence Score, Oncotype DX und Recurrence Score sind eingetragene Warenzeichen von Genomic Health, Inc. Exact Sciences ist ein eingetragenes Warenzeichen der Exact Sciences Corporation.

© 2022 Genomic Health, Inc. Alle Rechte vorbehalten. EXS13702_0822_DE_CH

EXACT SCIENCES

Prostatakarzinom

PROpel zeigte signifikante Verzögerung des rPFS für Patienten, die abi + ola gegenüber abi + pbo erhielten

PROpel (NCT03732820) erreichte laut den Studienautoren seinen primären Endpunkt. Die Studie zeigte bei der primären Analyse ein signifikant verlängertes rPFS mit abi + ola im Vergleich zu abi + pbo. Der HRQoL-Wert unterschied sich nicht, wenn ola mit der Standardbehandlung abi kombiniert wurde. Die Autoren präsentieren Daten zum endgültigen, vordefinierten Gesamtüberleben (OS) der DCO (10/12/22).

Studienanlage:

- PROpel ist eine randomisierte, doppelblinde Studie bei 1L mCRPC.
- Die Zeit bis zum Fortschreiten der Schmerzen (Time to pain progression, TTPP) wurde auf der Grundlage des Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) Item 3 (schlimmste Schmerzen in 24 Stunden) und des Analgetikaverbrauchs (Analgetika-Quantifizierungsalgorithmus) ermittelt.
- Die Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettbezogenen Ereignis (SSRE) war die Zeit bis zur Anwendung einer Therapie zur Vorbeugung/Behebung von Skelettsymptomen, neuen Knochenbrüchen, Wirbelsäulenkompression oder Operation von Knochenmetastasen.

Behandlungsergebnisse:

- Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,6 m mit abi + ola und 32,1 m mit abi + pbo hatten 17,0 % der Patienten (68/399) im abi + ola-Arm und 15,1 % der Patienten (60/397) im abi + pbo-Arm eine Schmerzprogression (PP).
- Der Prozentsatz der Patienten, bei denen unter abi + ola im Vergleich zu abi + pbo keine PP auftraten, betrug 76,9 % gegenüber 77,2 % nach 24 m und 70,7 % gegenüber 71,0 % nach 36 m.
- Es wurde kein signifikanter Unterschied bei der TTPP beobachtet (16% Laufzeit, HR 1,06, 95% CI 0,75-1,50, P=0,75 [nominal], Median in beiden Armen nicht erreicht [NR]).
- Der Prozentsatz der Patienten, die bei abi + ola im Vergleich zu abi + pbo keine SSRE hatten, betrug 86,1 % gegenüber 82,2 % nach 24 m und 80,8 gegenüber 78,5 % nach 36 m.
- Es wurde kein signifikanter Unterschied in der Zeit bis zur SSRE beobachtet (12 % Reife, HR 0,82, 95 % CI 0,55-1,22, P=0,32 [nominal], Median NR gegenüber NR).
- Die kleinsten quadratischen mittleren Veränderungen zwischen den Studienarmen deuten darauf hin, dass abi + ola im Vergleich zu abi + pbo keinen klinisch bedeutsamen Unterschied in der HRQoL aufweist.

Fazit:

PROpel zeigte laut den Studienautoren eine signifikante Verzögerung des rPFS für Patienten, die abi + ola gegenüber abi + pbo erhielten. Die meisten Patienten in der Studie hatten kein PP-Ereignis. Abi + ola zeigte keinen Unterschied in der HRQoL (bewertet anhand von FACT-P-Gesamt- und Unterskalenwerten, BPI-SF-Domänen- und schlimmsten Schmerzwerten) im Vergleich zu abi + pbo, was für die Autoren darauf hindeutet, dass die Patienten einen klinischen Nutzen aus abi + ola ziehen können, während sie eine ähnliche HRQoL im Vergleich zu einer aktuellen Standardbehandlung aufrechterhalten.

TF

Health-related quality of life (HRQoL) and pain outcomes for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) who received abiraterone (abi) and olaparib (ola) versus (vs) abi and placebo (pbo) in the phase III PROpel trial.

Abstract: 5012 | Poster Bd #: 106: Antoine Thiery-Vuillemin, Fred Saad, Andrew Armstrong, et al.

Presenter: Andrew J. Armstrong, MD

Lungenkarzinom

DFS in allen Untergruppen unabhängig vom KRAS-Status konsistent und zugunsten von Atezolizumab

Die Phase-III-Studie IMpower010 (NCT02486718) hat ihren primären Endpunkt des krankheitsfreien Überlebens (DFS) erreicht. Dies führte zur Zulassung von Atezolizumab nach einer adjuvanten platinbasierten Chemotherapie bei vollständig reseziertem PD-L1 TC ≥1% oder ≥50% NSCLC im Stadium II-IIIA in den USA, der EU und anderen Regionen. Mutiertes KRAS (mKRAS) ist der häufigste onkogene Treiber bei metastasiertem NSCLC (27 % mKRAS [KRAS G12C,11 %]; Osta et al, J Thorac Oncol 2019). Hier berichten die Studienautoren über explorative DFS-Ergebnisse nach KRAS-Mutationsstatus bei Patienten aus IMpower010.

Studienanlage:

- Zum Studiendesign und den primären Ergebnissen von IMpower010 vgl. Felip et al, Lancet 2021.
- Nach vollständiger Resektion erhielten die Patienten eine Cisplatin-basierte Chemotherapie (1-4 21-tägige Zyklen) und wurden anschließend randomisiert, um Atezolizumab 1200 mg q3w (16 Zyklen) oder beste unterstützende Behandlung (BSC) zu erhalten.
- In dieser Post-hoc-Analyse wurde das DFS in Untergruppen von Patienten nach KRAS-Mutationsstatus bewertet. Der KRAS-Mutationsstatus wurde retrospektiv mittels Whole-Exome-Sequencing (WES) an reseziertem Tumorgewebe bestimmt.
- Die Analysen wurden bei Patienten durchgeführt, deren Tumoren einen beliebigen mKRAS-Typ aufwiesen, einschließlich G12C.
- Eine separate Analyse der KRAS-G12C-Untergruppe wurde aufgrund der begrenzten Patientenzahl nicht durchgeführt.

Studienergebnisse:

- Von den 1005 Patienten in der Intention-to-Treat-Population (alle randomisierten Patienten mit NSCLC im Stadium IB-IIIA) bildeten 603 die WES-Biomarker-evaluable-Population (WES-BEP), und von diesen hatten 536 NSCLC im Stadium II-IIIA.
- Innerhalb der WES-BEP im Stadium II-IIIA betrug die Prävalenz von mKRAS und KRAS G12C 22 % (n=118) bzw. 10 % (n=52).
- mKRAS war in weißen, nicht-squamösen und Raucher-Populationen angereichert.
- Atezolizumab zeigte unabhängig vom KRAS-Status in der WES-BEP im Stadium II-IIIA eine Verbesserung des DFS gegenüber BSC.
- In der mKRAS-Stufe II-IIIA WES-BEP zeigte Atezolizumab unabhängig vom PD-L1-Status eine Verbesserung des DFS gegenüber BSC.

Fazit:

In IMpower010 war die Prävalenz von mKRAS und KRAS G12C ähnlich hoch wie beim metastasierten NSCLC. Trotz der begrenzten Patientenzahl schien das DFS in allen Untergruppen laut den Studienautoren unabhängig vom KRAS-Status konsistent und zugunsten von Atezolizumab zu sein.

TF

IMpower010: Exploratory analysis of disease-free survival by KRAS status in patients with stage II-IIIA NSCLC treated with adjuvant atezolizumab vs best supportive care.

Abstract: 8522 | Poster Bd #: 149: Martin Reck, Minu Srivastava, Heather Wakelee, et al.

Presenter: Martin Reck MD, PhD

IMPRESSUM

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

VERLEGERIN & PUBLIZISTISCHE LEITUNG
Eleonore E. Droux

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

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

BERICHTERSTATTUNG vor Ort
Eleonore E. Droux
Prof. Dr. med. Roger von Moos
(www.medinfo-verlag.ch/asco-2023-interviews-mit-schweizer-experten)
Dr. med. Thomas Ferber (TF)
Prof. em. Dr. med. Thomas Cerny (ThC) (online)

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

GERICHTSSTAND & ERFÜLLUNGSORT
Zürich

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

ISSN: 1664–8390

Beilage zu «info@ONCO-SUISSE»

8.–11. Juni 2023

EHA 2023
FRANKFURT

BEST OF EHA 2023: Europäischer Hämatologie-Kongress

Editorial

Rückblick EHA 2023 Kongress: Die Immuntherapie schreitet voran!

Sehr geehrte Damen und Herren,
liebe Kolleginnen und Kollegen

Ich freue mich, Ihnen erneut ein paar Höhepunkte vom diesjährigen Jahreskongress der europäischen Gesellschaft für Hämatologie (EHA) vorstellen zu dürfen. Der Kongress fand in Frankfurt am Main statt und viele Kolleginnen und Kollegen nutzten die Gelegenheit des persönlichen Austausches. Die maligne Hämatologie stellte wie in den Vorjahren einen wesentlichen Schwerpunkt dar und greift zunehmend auf die zelluläre und humorale Immuntherapie als wesentlichen Eckpfeiler unseres zukünftigen Armamentariums zurück.
Ein gutes Beispiel dafür ist die S1826 Studie (F. Herrera et al., Abstract LBA4), die die Hinzunahme des PD-1-Inhibitors Nivolumab anstelle von Brentuximab Vedotin zur Erstlinien-Chemotherapie bei Kindern und Erwachsenen mit neu diagnostiziertem klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) im Stadium 3 oder 4 getestet hat. Fast 1000 Patienten/innen im Alter > 12 Jahren wurden randomisiert, um 6 Zyklen Nivolumab plus AVD (Doxorubicin, Vinblastin, Dacarbazin) oder Brentuximab-Vedotin plus AVD zu erhalten. Nach 12 Monaten war das progressionsfreie Überleben (PFS) mit Nivolumab-AVD signifikant höher als mit Brentuximab Vedotin-AVD (94% vs. 86%; HR 0,48). Dieser Vorteil war in allen Untergruppen gleich.
Generell ist die Immuntherapie in der Lymphom- und Myelombehandlung weit fortgeschritten und uns stehen mit bispezifischen Antikörpern als auch CAR T Zellen beide neuen Immuntherapien zur Verfügung. Die CAR T Zelldaten sind derzeit ausgereifter und besondere Beachtung erlangte die CARTITUDE-4 Studie (H. Einsele et al., Abstrakt S100) zur Behandlung von Patienten/innen mit Lenalidomid-refraktärem Multiplem Myelom nach 1 bis 3 vorangegangenen Behandlungslinien. Verglichen wurde die einmalige Ciltacabtagene-Autoleucel-Infusion mit einer Standardbehandlung (Pomalidomid-Bortezomib-Dexamethason oder Daratumumab-Pomalidomid-Dexamethason). Nach 12 Monaten lag die PFS-Rate der CAR T Gruppe bei 75,9% im Vergleich zu 48,6% für die Standardtherapie. Darüber hinaus wies die CAR T Therapie höhere und länger anhaltende Ansprechraten und eine höhere Negativität der minimalen Resterkrankung (MRD) auf.
Als letztes möchte ich gerne der IELSG Studiengruppe ein Kränzchen binden. Sie hat wieder eine Industrie-unabhängige, klinisch relevante Therapieoptimierungsstudie in einer selten Lymphomentität, dem primär mediastinalen B-Zell Lymphom (PMBL), durchgeführt (M. Martelli et al., Abstrakt S101) und belegt, dass eine mediastinale Strahlentherapie bei Patienten/innen, die nach einer Chemoimmuntherapie eine komplette metabolische Remission (CMR) erreicht haben, sicher weggelassen werden kann. Das PFS war mit 96,2% für die Beobachtung vs. 98,5% mit Strahlentherapie nahezu identisch (P = .274) und die Studie unterstützt somit den Verzicht auf eine Strahlentherapie bei PMBL Patienten/innen, die nach einer Chemoimmuntherapie eine CMR erreichen.

Ich hoffe, mit diesen ersten Studien Ihr Interesse geweckt zu haben und wünsche viel Spass beim Lesen!

Prof. Dr. med. Christoph Renner

Luspatercept könnte einen neuen Therapiestandard für ESA-naive Patienten mit transfusionsabhängigem LR-MDS etablieren

Die derzeitige Standardtherapie für LR-MDS-Patienten, Erythropoese-stimulierende Substanzen (ESAs), ist suboptimal. Denn viele Patienten kommen nicht dafür in Frage oder sprechen nur begrenzt und/oder vorübergehend darauf an. Luspatercept wurde bisher nicht direkt mit ESAs bei ESA-naiven Patienten verglichen. Vorliegend ein Bericht über vorläufige Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus der offenen, randomisierten COMMANDS-Studie (NCT03682536) der Phase 3, in der Luspatercept mit Epoetin alfa bei ESA-naiven LR-MDS-Patienten verglichen wurde.

Studienanlage:

- Die in Frage kommenden Patienten waren ≥18 Jahre alt, hatten Serum-Erythropoetin (sEPO) <500 U/L und benötigten Erythrozyten-Transfusionen.
- Die Patienten erhielten subkutanes Luspatercept (1,0-1,75 mg/kg; einmal alle 3 Wochen) oder Epoetin alfa (450-1050 IU/kg; wöchentlich) für ≥24 Wochen.

Behandlungsergebnisse:

- 178 Patienten wurden zu Luspatercept und 178 zu Epoetin alfa randomisiert (31Aug2022); die mediane Dauer der Behandlung betrug 41,6 bzw. 27,0 Wochen.
- Der primäre Endpunkt wurde von 86/147 (58,5 %) Luspatercept- und 48/154 (31,2 %) Epoetin-Alfa-Patienten erreicht (P<0,0001);
- das Erreichen des primären Endpunkts war in allen Untergruppen zugunsten von Luspatercept oder ähnlich wie bei Epoetin-Alfa.
- Die Behandlung mit Luspatercept begünstigte auch das Erreichen von HI-E ≥8 Wochen, RBC-TI 24 Wochen und RBC-TI ≥12 Wochen in den Wochen 1-24.
- Die mediane Dauer der RBC-TI ≥12 Wochen (Woche 1 bis Ende der Therapie) war bei Luspatercept im Vergleich zu Epoetin alfa insgesamt länger (126,6 bzw. 77,0 Wochen) und für klinisch relevante Untergruppen, einschließlich RS+ und RS-.
- Patienten mit SF3B1-, SF3B1α-, ASXL1-, TET2-, DNMT3A-, EZH2-, IDH2- und U2AF1-Mutationen zeigten ebenfalls ein günstiges Ansprechen auf Luspatercept im Vergleich zu Epoetin alfa.

Fazit:

Luspatercept erzielte laut den Studienautoren Überlegenheit gegenüber Epoetin alfa mit klinisch bedeutsamen Verbesserungen der RBC-TI- und HI-E-Raten bei ESA-naiven LR-MDS-Patienten, die Transfusionen benötigen. Luspatercept hatte verglichen mit Epoetin alfa günstigere Ergebnisse in einem Spektrum von bekannten MDS-Mutationen. Luspatercept könnte nach Ansicht der Autoren die derzeitige Situation verändern, indem es einen neuen Therapiestandard für ESA-naive Patienten mit transfusionsabhängigem LR-MDS etabliert.

Dr. med. Thomas Ferber

LUSPATERCEPT VERSUS EPOETIN ALFA FOR TREATMENT (TX) OF ANEMIA IN ESA-NAIVE LOWER-RISK MYELODYSPLASTIC SYNDROMES (LR-MDS) PATIENTS (PTS) REQUIRING RBC TRANSFUSIONS: DATA FROM THE PHASE 3 COMMANDS STUDY. Della Porta M. Jun 8, 2023; 387802; S102

Bilder: Thomas Ferber

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

Der bispezifische CD3/CD20-Antikörper Epcoritamab hat als Einzelwirkstoff und in Kombination mit verschiedenen Behandlungsstandards eine vorläufige starke Antitumoraktivität bei allen B-Zell-NHL-Subtypen gezeigt. Vorliegend primäre Ergebnisse aus der LBCL-Expansionskohorte in der Phase-2-Studie mit subkutan verabreichtem Epcoritamab bei Patienten mit R/R-B-Zell-NHL / CD20+ LBCL (EPCORE NHL-1; NCT03625037).

- Epcoritamab (Priming- und Zwischendosen, gefolgt von vollen Dosen von 48 mg) als 1-ml-s.c. Injektionen in Zyklen (C) von 28 Tagen (QW: C1–3; Q2W: C4–9; Q4W C≥10) bis zum Fortschreiten der Krankheit oder inakzeptabler Toxizität.
- Es wurden 157 Patienten mit DLBCL (einschließlich Double/Triple-Hit und transformiert), hochgradigem B-Zell-Lymphom (HGBCL), primärem mediastinalen LBCL (PMBCL) oder follikulärem Lymphom (FL) Grad 3B behandelt.
- Insgesamt 61 % mit einer primär refraktären Erkrankung,

Behandlungsresultate:

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

Fazit

Epcoritamab ist gemäss den Studienautoren eine praktische, gebrauchsfertige SC-Therapie, die eine klinisch bedeutsame und überzeugende Wirksamkeit gezeigt hat, einschließlich eines tiefgreifenden und dauerhaften Ansprechens in einer schwierig zu behandelnder, hochrefraktärer LBCL-Population. Die Wirksamkeit war sowohl bei CAR-T-exponierten als auch bei CAR-T-naiven Patienten zu beobachten. Doch ein zahlenmäßig höherer Prozentsatz von CAR-T-naiven Patienten sprach auf die Monotherapie mit Epcoritamab an. Das Sicherheitsprofil war überschaubar und stimmte mit früheren Erkenntnissen überein.

TF

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

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

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

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

Therapieschema:

- Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 1:1:1:1 randomisiert und erhielten
- sechs CIT-Zyklen (FCR für Patienten ≤65 Jahre; BR für Patienten >65 Jahre) oder
- eine von drei Venetoclax (V)-Kombinationen (Standardhochlauf ab Zyklus 1 d22, 400 mg/d Zyklus 2-12):
- V und Rituximab (375/500 mg/m² d1 Zyklus 1-6) [RV],
- V und Obinutuzumab (1000 mg d1, 8, 15 Zyklus 1 und d1 Zyklus 2- 6) [GV] oder
- V, Obinutuzumab und Ibrutinib (420 mg/d Zyklus 1-12, wenn MRD-nachweisbar bis Zyklus 36 fortgesetzt) [GIV].

Baseline:

- N= 926 Patienten (CIT: 229 (150 FCR, 79 BR), RV: 237, GV: 229, GIV: 231).
- medianes Alter: 61 Jahre (Bereich 27–84),
- Mehrheit der Patienten im fortgeschrittenen Binet-Stadium (B: 37,9 %, C: 35,6 %),

Behandlungsergebnisse:

- mediane Beobachtungszeit: 38,8 Monate.
- Der zweite co-primäre Endpunkt wurde erreicht, da GIV im Vergleich zu CIT ein überlegenes PFS zeigte (Hazard Ratio [HR] 0,32, 97,5 % Konfidenzintervall [KI] 0,19-0,54, $p < 0,0001$).
- überlegenes PFS auch für GV vs. CIT (HR 0,42, 97,5 % KI 0,26–0,68, $p < 0,0001$),
- PFS nicht signifikant verschieden zwischen RV und CIT.
- 3-Jahres-PFS-Raten: 90,5 % (GIVe); 87,7 % (GV); 80,8 % (RV); 75,5 % (CIT).
- Die 3-Jahres-PFS-Raten:
- nicht mutiertes IGHV: 86,6 % (GIV), 82,9 % (GV), 76,4 % (RV) und 65,5 % (CIT) mutiertes IGHV: 96,0 % (GIV), 93,6 % (GV), 87,0 % (RV) und 89,9 % (CIT)t.
- In allen Behandlungsarmen wurden ähnliche OS-Raten beobachtet.

Fazit:

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

TF

TIME-LIMITED VENETOCLAX-OBINUTUZUMAB +/- IBRUTINIB IS SUPERIOR TO CHEMOIMMUNOTHERAPY IN FRONTLINE CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL): PFS CO-PRIMARY ENDPOINT OF THE RANDOMIZED PHASE 3 GAIA/CLL13 TRIAL

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

REMISSION[Δ] POWERED BY V

VENCLYXTO® + Rituximab

Die Perspektive für Ihre R/R-CLL-Patienten: Therapiefreiheit[‡,1]

Auch in der AML zugelassen[#,2]

- Der einzige zugelassene BCL-2-Inhibitor[3], der die Wiederherstellung der Apoptose in CLL-Zellen ermöglicht[4]
- Tiefes Ansprechen (uMRD) assoziiert mit längerem PFS*,[1]
- 2-Jahre-Therapie für ein längeres Gesamtüberleben*,[1]
- Gut charakterisiertes Verträglichkeitsprofil[1]

VENCLYXTO® PRIX GALIEN SUISSE 2020 CATEGORY CANCER

VENCLYXTO®
venetoclax tablets

Δ Mit VENCLYXTO® + Rituximab erreichen nach Einschätzung der Prüfärzte 62% der R/R-CLL-Patienten zu Ende der Kombinationstherapie eine uMRD im peripheren Blut.[5]
‡ Mit VenR 33,9 Monate längere mediane Zeit bis zur nächsten CLL Therapie: VenR vs. BR: 57,8 Monate vs. 23,9 Monate (HR 0,26; 95 % KI [0,20–0,35], p<0,001).
* Im Vergleich mit Bendamustin + Rituximab.
# VENCLYXTO® wird in Kombination mit Azacitidin oder Decitabin oder niedrig dosiertem Cytarabin angewendet bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine intensive Chemotherapie nicht infrage kommt. Ausgenommen sind Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL).

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

1. Seymour JF, et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. Blood. 2022;140(8):839–850. (incl. suppl.). **2.** Fachinformation VENCLYXTO® (Venetoclax), www.swissmedicinfo.ch. **3.** Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. Am J Hematol. 2021 Dec 1;96(12):1679–1705. **4.** Souers AJ et al., ABT-199, a potent and selective BCL-2-inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. Nat Med. 2013;19(2):202–208. **5.** Seymour, J.F. et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med 2018 378 (12), 1107–1120.

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

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

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

abbvie

CH-VNCCLL-220022 11/2022

Rezidivierte/refraktäre chronisch lymphatische Leukämie (R/R CLL)

MURANO-Langzeitanalyse bestätigt verlängertes OS in Patienten mit R/R CLL

Patient:innen mit rezidivierter/refraktärer chronisch lymphatischer Leukämie (R/R CLL) profitieren von einer erweiterten Therapielandschaft. Für die Behandlungsoption Venetoclax + Rituximab (VenR) zeigte die MURANO Studie beim 5-Jahres-Update ein überlegenes progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) bei R/R CLL-Patient:innen verglichen mit Bendamustin + Rituximab (BR) [1]. Am diesjährigen Europäischen Kongress der European Hematology Association (EHA) wurde die finale Analyse dieser Studie mit einer 7-jährigen Follow-Up-Periode präsentiert [2].

In der internationalen open-label MURANO-Hauptstudie wurden Patienten mit R/R CLL entweder in die VenR- oder die BR-Therapie randomisiert. Die 194 Patienten in der VenR-Gruppe erhielten Venetoclax (Ven), in den ersten 6 Monaten kombiniert mit 6 Zyklen Rituximab (R), danach während 2 Jahren als Monotherapie. Die 195 Patienten in der BR-Gruppe erhielten BR über 6 Zyklen.
Beim 5-Jahres-Update der Studie war das mediane (m)PFS bei Patienten mit R/R CLL unter VenR-Therapie im Vergleich zu BR mit 53,6 gegenüber 17,0 Monaten signifikant überlegen und auch die OS-Rate erwies sich mit 82,1% vs. 62,2% als signifikant besser [1]. Die finale Analyse der MURANO-Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7 Jahren wurde nun am EHA-Kongress, der vom 8.-11. Juni in Frankfurt am Main stattfand, vorgestellt.

PFS- und OS-Vorteil im 7-jahres Follow-Up bestätigt

In der auf die Hauptstudie folgenden Teilstudie erhielten die Patienten mit progredienter Erkrankung (PD) ab 2018 VenR nach dem gleichen Schema wie in der Hauptstudie – entweder als Fortsetzung der Behandlung nach 6-monatiger VenR- und anschliessender Ven-Monotherapie oder als Crossover aus der BR-Therapie. Zum finalen Datenschnitt am 3. August 2022 hatten VenR-behandelte Patienten ein mPFS von 54,7 Monaten (95% KI: 52,3-59,9) gegenüber 17,0 Monaten (95% KI: 15,5-21,7) bei BR-behandelten Patienten. 23,0 % (95% KI: 16,1- 29,9) unter VenR erreichten ein PFS nach 7 Jahren, während kein mit BR behandelter Patient zu diesem Zeitpunkt progressionsfrei war. Die 7-Jahres-OS-Rate unter VenR betrug 69,6 % (95% KI: 62,8-76,5) gegenüber von 51,0 % unter BR (95% KI: 43,3-58,7) [2].

Längere mediane Zeit bis zur nächsten Behandlung (TTNT) unter VenR verglichen zu BR

Die TNTT unter VenR betrug 63,0 Monate im Vergleich zu 24,0 Monaten unter BR. 37,1 % der mit VenR behandelten Patienten benötigten keine weitere CLL-Behandlung. Bei den mit VenR behandelten Patienten, die am Ende der Behandlung (EOT) eine nicht nachweisbare minimale Resterkrankung (uMRD) ohne PD aufwiesen, betrug das mPFS ab EOT 52,5 Monate gegenüber 18,0 Monaten, was statistisch signifikant war. Von 35 Patienten (29,7%), die am EOT als MRD-positiv eingestuft wurden, wiesen 14 Patienten (16,9 %) weder eine PD noch eine bestätigte MRD-Konversion zum 7-Jahres-Update auf. Von den 63 Patienten (75,9 %), die eine MRD-Konversion hatten, entwickelten 39 später eine PD oder starben. Die mediane Zeit bis zur Konversion betrug 19,4 Monate und die mediane Zeit von der Konversion bis zur PD 28,3 Monate [2].

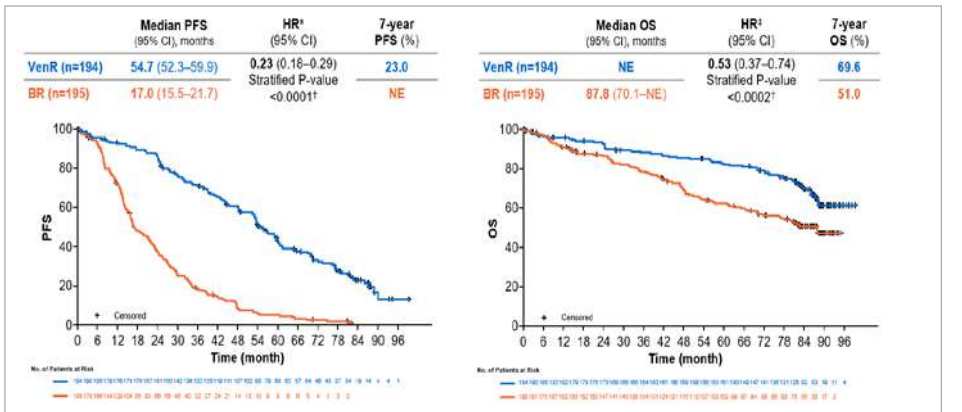


Abbildung 1: Progression Free Survival und Overall Survival unter VenR (blau) verglichen zu BR (rot) im 7-Jahres Follow-Up der MURANO-Studie. Adaptiert nach [1]

Gutes Gesamtansprechen (ORR) auf erneute Behandlung trotz Hochrisikomerkmalen

Von den 34 Patienten mit PD, die an der Teilstudie teilnahmen, erhielten 25 Patienten eine VenR-Behandlung. 92,0 % dieser Patienten wiesen mindestens eines der folgenden Hochrisikomerkmale auf: IGHV-unmutierte Erkrankung, genomische Komplexität, del(17p) und/oder TP53-Mutationen[3]. Dennoch erreichten 56,0 % dieser Patienten in der Hauptstudie eine uMRD beim EOT. Die beste Gesamtansprechrate (ORR) nach erneuter Behandlung war mit 72,0 % hoch, das mPFS lag bei 23,3 Monaten. Am Ende der re-initiierten Kombinationstherapie erreichten 8 Patienten (32,0 %) einen uMRD-Status. Allerdings konnte kein Patient seinen uMRD-Status am Ende der Teilstudie aufrechterhalten. Darüber hinaus wurden im Zeitraum zwischen 5 und 7 Jahren Nachbeobachtung keine neuen Befunde zur Sicherheit beobachtet.

Fazit

In der finalen Langzeitanalyse der MURANO-Studie blieben die Vorteile der VenR- gegenüber der BR-Therapie sowohl für das PFS als auch das OS erhalten. Zusätzlich war das Erreichen einer uMRD mit einer Verlängerung des PFS assoziiert. Die ORR war bei den mit VenR behandelten Patienten in der Teilstudie hoch und die uMRD war in dieser Hochrisikopopulation noch erreichbar. Diese Daten unterstützen den Einsatz von VenR mit fester Behandlungsdauer bei R/R CLL und legen nahe, dass eine erneute Behandlung mit VenR eine praktikable Option für vorbehandelte Patienten darstellt.

Dr. med. Corinne Peter

Literatur:

1. Seymour, J.F., et al., Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2022. 140(8): p. 839-850.
2. Kater, A.P., et al., Final 7-year follow up and retreatment substudy analyses of MURANO: venetoclax-rituximab (VENR)-treated patients with relapsed(refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL). Abstract S201 presented at the European Hematology Association Congress, June 8-11 2023, Frankfurt am Main.
3. Wu, J.Q., et al., Impact of unfavorable genetics on minimal residual disease (MDR) response to venetoclax+rituximab retreatment in relapsed or refractory chonic lympocytic leukemia (R// CLL) phase 3 MURANO substudy. Poster presented at the European Hematology Association Congress 2021, 15-16 Novemer, Virtual Meeting.

Potenzial von Cilta-Cel zur Schlüsseltherapie für Patienten mit multiplem Myelom nach dem ersten Rückfall

CARTITUDE-4 ist laut den Studienautoren eine globale, randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studie (NCT04181827) zu Ciltacabtagene Autoleucel (Cilta-Cel), einer chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zelltherapie mit dualer Bindung, die auf B-Zell-Reifungsantigene abzielt, im Vergleich zu Standardtherapie (SOC; Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason [PVd] oder Daratumumab, Pomalidomid und Dexamethason [DPd]) bei Patienten mit Lenalidomid-Refraktärität. Vorliegend wird über die Ergebnisse der ersten Phase-3-Studie berichtet. Mit ihr wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von cilta-cel im Vergleich zu SOC bei Lenalidomid-refraktären Patienten mit 1-3 vorangegangenen Therapielinien (LOT) untersucht.

Studienanlage:

- Die in Frage kommenden Patienten hatten 1-3 vorangegangene LOT, einschließlich Proteasom-Inhibitoren (PI) und immunmodulatorische Medikamente, und waren Lenalidomid-refraktär.
- Nach der Apherese erhielten die Patienten, die in die Cilta-Cel-Gruppe randomisiert wurden, eine Überbrückungstherapie mit PVd oder DPd (nach Wahl des Arztes) und anschließend eine Cilta-Cel-Infusion (Zieldosis 0,75×106 CAR+ lebensfähige T-Zellen/kg) 5-7 Tage nach der Lymphdrainage.
- In der SOC-Gruppe erhielten die Patienten PVd oder DPd (nach Wahl des Arztes) bis zur Progression.
- Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS.

Behandlungsergebnisse:

- 176 Patienten erhielten die geplante Cilta-cel-Behandlung, 20 weitere erhielten Ciltacel nach Fortschreiten der Erkrankung während der Überbrückungstherapie, und 208 erhielten eine SOC-Behandlung.
- Die mediane Dosis von cilta-cel betrug 0,71×106 CAR+ lebensfähige T-Zellen/kg.
- mediane Nachbeobachtungszeit 16 Monate (Spanne 0,1-27).
- Der primäre Endpunkt wurde erreicht; cilta-cel verringerte das Risiko einer Progression/eines Todes um 74 % (Hazard Ratio [HR]=0,26; P-Wert [P] <0,0001).

Fazit:

Eine einmalige Cilta-Cel-Infusion verbesserte laut den Studienautoren das PFS im Vergleich zur SOC bei Lenalidomid-refraktären Patienten mit 1 bis 3 vorangegangenen LOT signifikant. Das Nutzen-Risiko-Profil war bei allen Patientengruppen günstig. Die 74%ige Reduktion von Progression/Tod und die hohen Raten von CR und MRD-Negativität unterstreichen gemäss den Autoren das Potenzial von Cilta-Cel, eine Schlüsseltherapie für Patienten mit multiplem Myelom nach dem ersten Rückfall zu werden.

TF

FIRST PHASE 3 RESULTS FROM CARTITUDE-4: CILTA-CEL VERSUS STANDARD OF CARE (PVD OR DPD) IN LENALIDOMIDE-REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

Einsele H. Jun 8, 2023; 387800; S100

Gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit Waldenström-Makroglobulinämie behandelt mit Zanubrutinib vs. Ibrutinib

Die Ergebnisse der Langzeit -Nachbeobachtung der Phase 3 ASPEN-Studie wurden an der Tagung der European Hematology Association 2023 präsentiert (1). ASPEN ist eine randomisierte, offene Phase-3-Studie zum Vergleich von ZANUBRUTINIB (ZANU), einem potenten und selektiven Bruton-Tyrosinkinaseinhibitor der nächsten Generation, mit IBRUTINIB (IBR) bei Patienten mit Waldenström-Makrogobulinämie (WM).

Studienziele

Die Ziele der Studie sind: Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) in Kohorte 1 (Patienten mit aktivierenden Mutationen in MYD88) sowohl in der Patientenpopulation mit Behandlungsabsicht (ITT) als auch bei Patienten, die ein vollständiges Ansprechen oder ein sehr gutes Ansprechen (CR + VGPR) haben.

Methoden

Die von den Patienten berichteten Ergebnisse (PROs) waren explorative Endpunkte, die mit dem EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L VAS-Score erfasst wurden. Die Patienten in Kohorte 1 füllten die Fragebögen zu Beginn der Behandlung (Zyklus 1, Tag 1), alle 3 Zyklen bis zu Zyklus 13 und danach alle 6 Zyklen aus. Jeder Zyklus dauerte in beiden Gruppen 28 Tage. Es wurde eine deskriptive Analyse unter Verwendung aller Skalen durchgeführt. Ein lineares «Mixed-Effects»-Modell zur Analyse wiederholter Messungen bewertete die Unterschiede zwischen den Studienarmen für die PRO-Endpunkte globaler Gesundheitszustand (GHS), körperliche Funktion und Rollenfunktion sowie Symptome wie Müdigkeit, Durchfall und Übelkeit/Erbrechen. Zu den wichtigsten klinischen Zyklen in der ITT- und VGPR-Population (Patienten, die VGPR bis zum Zyklus 25 erreichten) umfassten die Zyklen 4, 7, 13 und 25; die Schlüsselzyklen entsprachen den mittleren Zeiten bis zum Erreichen des Hauptansprechens. Ein klinisch bedeutsamer Unterschied wurde als ≥5 Punkte Unterschied zum Ausgangswert definiert.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 201 Patienten (102 ZANU; 99 IBR) in die Kohorte 1 aufgenommen. Die Ausgangscharakteristika waren zwischen den Gruppen ähnlich mit Ausnahme der Patienten im Alter von >75 Jahren (33,3 % vs. 22,2 %) und der Patienten mit Anämie (Hämoglobin ≤110 g/L, 65,7 % vs. 53,5 %) in der ZANU- bzw. IBR-Gruppe. Unerwünschte Ereignisse, die zu Dosisbeibehaltung oder -reduzierung, oder Absetzen des Medikaments führten, und Todesfälle waren in der IBR-Gruppe häufiger als in der ZANU-Gruppe. Die Adhärenzraten waren hoch (ZANU: 92%-97%; IBR: 89%-98%). In der ZANU-Gruppe waren die Werte für Durchfall und Übelkeit/Erbrechen über alle wichtigen klinischen Zyklen hinweg stabil; bei den IBR-Patienten kam es zu einer Verschlechterung von Durchfall und Übelkeit/Erbrechen gegenüber dem Ausgangswert. Bei anderen wichtigen PRO-Endpunkten wurden bei beiden Behandlungen Verbesserungen gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Sie waren aber nicht signifikant unterschiedlich. Es gab kein komplettes Ansprechen. Die mediane Zeit bis zum VGPR wurde bei Patienten unter ZANU (8 Monate) im Vergleich zu IBR (17 Monate) schneller erreicht (CR + VGPR-Ansprechrate: 38,2% vs. 25,3% (P=0,0374); 31 Patienten unter ZANU, die bis zum 25. Zyklus mit VGPR ansprachen, hatten allgemein bessere Ergebnisse bei PRO-Endpunkten im Vergleich zu 17 Patienten unter IBR. Bei den VGPR-Respondern waren die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bei Zyklus 7 klinisch bedeutsam für die körperliche Funktionsfähigkeit (10,42 [95% CI: 0,57, 20,28]; P=0,0387) und Müdigkeit (-11,76 [95% CI: -22,24, -1,28]; P=0,0288); und erneut bei Zyklus 25 (10,45 [95% CI: 0,12, 20,79]; P= 0,0476) für körperliche Funktionsfähigkeit und für Fatigue (-13,53 [95 % KI: -25,00, -2,06]; P=0,0220). IBR-Patienten hatten im Vergleich zu ZANU schlechtere Ergebnisse in Zyklus 4 für Durchfall (-19,83 [95% CI: -33,43, -6,24]; P=0,0053) und für Übelkeit/Erbrechen (-10,98 [95%CI: -22,21, 0,24], P=0.0549).

Zusammenfassung/Schlussfolgerungen

In der ASPEN-Studie war die Behandlung mit ZANU bei Patienten mit WM und MYD88-Mutationen mit grösseren Verbesserungen der HRQoL im Vergleich zu IBR verbunden. Sowohl in der ITT- als auch in der VGPR-Population wurden klinisch bedeutsame Unterschiede bei Diarrhö und Übelkeit/Erbrechen beobachtet.
Bei Patienten, die bis zum 25. Zyklus eine VGPR erreichten, führte die Behandlung mit ZANU im Vergleich zu IBR zu einer früheren und dauerhaften Verbesserung der HRQoL, was mit einer kürzeren medianen Zeitspanne bis zur VGPR übereinstimmt.

WFR

TEDESCHI A ET AL. HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH WALDENSTRÖM MACROGOBULINEMIA TREATED WITH ZANUBRUTINIB VS IBRUTINIB: RESUTS FROM THE PHASE 3 ASPEN TRIAL LONG TERM FOLLOW-UP. EHA 2023, FRANKFURT, P1679.

Bilder: Thomas Ferber

Ponatinib zeigte tieferes und dauerhafteres Ansprechen

Standardtherapie bei neu diagnostizierter Ph+ALL sind BCR::ABL1- TKI in Kombination mit Chemotherapie oder Steroiden. Bei der Behandlung mit TKIs der ersten oder zweiten Generation kommt es schließlich aufgrund einer Resistenzentwicklung zur Krankheitsprogredienz. Es gibt mehrere Studien zu vielversprechenden Raten der MRD-Negativität und des OS mit Ponatinib in Kombination mit Chemotherapie oder chemotherapiefreien Therapien.

Studienanlage:

- PhALLCON (NCT03589326), die erste randomisierte Studie zum Vergleich von TKIs bei Patienten mit Ph+ ALL, untersucht Ponatinib im Vergleich zu Imatinib in Kombination mit einer Chemotherapie reduzierter Intensität:
- In dieser offenen Phase-3-Studie wurden erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ ALL im Verhältnis 2:1 randomisiert, um Ponatinib (30 mg einmal täglich [QD]) oder Imatinib (600 mg QD) in Kombination mit einer Chemotherapie reduzierter Intensität bis zum Ende der Induktion (EOI), Konsolidierung und Nachkonsolidierung zu erhalten.
- Nach der Nachkonsolidierung erhielten die Patienten Ponatinib oder Imatinib als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu inakzeptablen Toxizitäten.

Behandlungsergebnisse:

- Insgesamt 245 Patienten wurden zu Ponatinib (n=164) oder Imatinib (n=81) randomisiert;
- medianes Alter: 54 Jahre (37% ≥ 60 Jahre).
- Zum Zeitpunkt der Datenerhebung befanden sich 78 Patienten (Ponatinib vs. Imatinib: 42% vs. 12%) in der Studienbehandlung;
- die drei wichtigsten Gründe für den Abbruch der Behandlung waren hämatopoetische Stammzelltransplantation (30% vs. 37%), unerwünschte Ereignisse (12% vs. 12%) und mangelnde Wirksamkeit (7% vs. 26%).
- mediane Nachbeobachtungszeit: 20 Monate vs. 18 Monaten (Ponatinib vs. Imatinib).
- Der primäre Endpunkt wurde erreicht, mit einer signifikant höheren MRD-neg CR-Rate bei EOI für Ponatinib vs. Imatinib (34% vs. 17%; P=0,0021).
- die MRD-neg-Rate war unabhängig von der CR bei EOI unter Ponatinib signifikant höher als unter Imatinib (43% vs. 21%; P=0,0017).
- Die mediane Dauer von MRD-neg und die Zeit bis zum Therapieversagen wurden für Ponatinib nicht erreicht und betrugen 20,9 Monate bzw. 21,9 Monate für Imatinib.

Fazit:

Ponatinib war Imatinib in Kombination mit einer Chemotherapie reduzierter Intensität in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit Ph+ ALL laut den Studienautoren überlegen, mit einer signifikant höheren MRD-negativen CR-Rate bei EOI. Ponatinib zeigte ein tieferes und dauerhafteres Ansprechen, mit einem Trend zu einem verbesserten EFS und einer vergleichbaren Sicherheit gegenüber Imatinib.

TF

PHALLCON: A PHASE 3 STUDY COMPARING PONATINIB VERSUS IMATINIB IN NEWLY DIAGNOSED PH+ ALL

JABBOUR E. JUN 8, 2023; 387810; S110

Asciminib als Erstlinientherapie mit ATP-konkurrierenden BCR::ABL1-Inhibitoren: Hohe Rate tiefer molekularer Reaktionen und beeinträchtigte Verträglichkeit

„The Frontline asciminib in combi**nation“** – FASCINATION-Studie (NCT03906292) ist eine multizentrische, prospektive, offene, interventionelle Phase-II-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Asciminib als Erstlinienbehandlung in Kombination mit herkömmlichen ATP-konkurrierenden BCR::ABL1-Inhibitoren (Nilotinib, Dasatinib oder Imatinib) für Patienten mit CML in der chronischen Phase.

- Vorliegend sollte Asciminib in Kombination mit ATP-konkurrierenden TKI als Erstlinientherapie bei CML-Patienten getestet werden, um die Rate der tiefen molekularen Reaktion (MR4) nach einem Jahr Therapie zu verbessern.

Studienanlage:

- Patienten, die <6 Wochen lang mit Nilotinib 300 mg zweimal täglich, Dasatinib 100 mg einmal täglich oder Imatinib 400 mg einmal täglich behandelt wurden, kamen für die Rekrutierung in Frage und wurden einer von vier jeweiligen Kohorten zugeordnet.
- Die Asciminib-Therapie wurde 12 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Nilotinib, Dasatinib oder Imatinib und nach vollständiger Wiederherstellung der normalen Hämatopoese begonnen.
- Die Asciminib-Dosis basierte auf pharmakokinetischen Daten (Fläche unter der Kurve) der Kombinationskohorten innerhalb der Phase-I-Studie (NCT02081378).
  - Nilotinib 300 mg zweimal täglich wurde mit Asciminib 20 mg zweimal täglich (Kohorte 1)
  - oder Asciminib 40 mg einmal täglich (Kohorte 2) kombiniert,
  - Dasatinib 100 mg einmal täglich wurde mit Asciminib 80 mg einmal täglich (Kohorte 3) kombiniert und
  - Imatinib 400 mg einmal täglich wurde mit kombiniert Asciminib 60 mg einmal täglich (Kohorte 4).
- Der primäre Endpunkt war die MR4-Rate (BFCR::ABL1-Transkripte ≤0,01 % auf der internationalen Skala, IS) im 12. Monat.
- Es wurden 144 Patienten an 21 Standorten in Deutschland rekrutiert und bei 125 Patienten (66 % Männer) wurde mit der Kombinationstherapie begonnen.

Behandlungsergebnisse:

- Ein Patient, der die Blastenphase erreichte, erhielt eine allogene Stammzelltransplantation.
- Insgesamt 114 Patienten kamen für die Beurteilung des molekularen Ansprechens im 12. Monat in Frage.
- Gemäß der Behandlungsabsicht betrug die MR4-Rate im 12. Monat 37,7 % (95 %-KI: 30,1–45,8 %).

Fazit:

Die Kombination von Asciminib als Erstlinientherapie mit ATP-konkurrierenden BCR::ABL1-Inhibitoren ist mit einer hohe Rate tiefer molekularer Reaktionen verbunden, aber auch einer beeinträchtigten Verträglichkeit. Eine längere Nachbeobachtung ist geplant, um die Erhaltungstherapie mit Asciminib nach tiefem molekularem Ansprechen und TFR zu untersuchen.

TF

FRONTLINE ASCIMINIB COMBINATION IN CHRONIC PHASE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA PATIENTS. THE FASCINATION TRIAL.

Ernst T. Jun 8, 2023; 387856; S156

Kombination aus Atezolizumab, Obinutuzumab und Venetoclax beim zuvor unbehandelten DLBCL-RS wirksam

Die Chemoimmuntherapie ist die konventionelle Erstbehandlung von Patienten mit der Variante des DLBCL, des Richter-Syndroms (RS). Antwortrate und Antwortdauer sind jedoch für die Studienautoren unbefriedigend. Die Biologie von RS (z. B. die hohe Defektrate des DNA-Schadensreaktionswegs und die hohe Tumormutationslast in Verbindung mit der Expression der PD1/PDL1-Achse) veranlasst die Untersuchung von Nicht-Chemo-Kombinationen mit wirksamen Wirkstoffen, die TP53-Anomalien umgehen und eine Antitumor Immunantwort auslösen.

Studienanlage:

- Die multizentrische internationale Phase-2-Studie MOLTO (NCT04082897) soll die Aktivität und Sicherheit der Kombination von Atezolizumab (humanisierter monoklonaler PD-L1 Antikörper), Venetoclax (BCL2-Inhibitor) und Obinutuzumab (Anti-CD20-MoAb) in der Behandlung therapienaiver Patienten mit DLBCL-Variante von RS bewerten.
- Die Behandlung bestand aus 35 q21 Zyklen mit Obinutuzumab (1000 mg C1-8), Atezolizumab (1200 mg C1-18) und Venetoclax (400 mg/Tag C1-35).

Baseline:

- Insgesamt wurden 28 geplante Patienten aufgenommen.

Behandlungsergebnisse:

- Laut Intention-to-Treatment betrug die ORR 67,9 % (19/28) und erreichte damit den primären Endpunkt.
- Die Rate der vollständigen Remission (CR) betrug 28,6 % (8/28).
- Keines der klinischen Merkmale beeinflusste die ORR-Leistung bei C6.
- Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 11,6 Monaten befinden sich 11/19 Patienten (57,9 %) in kontinuierlicher Remission (8 unter aktiver Therapie, 2 erhielten eine allogene Transplantation, 1 wurde aufgrund von MDS abgebrochen), darunter 6 für ≥24 Monate.
- Von den verbleibenden 8 Patienten kam es bei 7 nach durchschnittlich 14 Zyklen zu einer Progression, 1 starb an einer Sepsis bei C9 in Remission.
- Die mittlere Ansprechdauer betrug 11,7 Monate, das mittlere PFS 16,2 Monate und das mittlere OS 31,6 Monate.
- Von den 13 Patienten, bei denen es zu einer Progression kam, erhielten 4 eine Salvage-Therapie und sind nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 24,3 Monaten am Leben.
- Bulky Disease und ECOG PS >1 beeinflussten das PFS.

Fazit:

Die Kombination aus Atezolizumab, Obinutuzumab und Venetoclax ist laut den Studienautoren bei Patienten mit zuvor unbehandeltem DLBCL-RS wirksam und führte bei einem Drittel der Responder zu dauerhaften, länger als zwei Jahre anhaltenden Remissionen.

TF

EFFICACY AND SAFETY RESULTS OF MOLTO, A MULTICENTER, OPEN LABEL, PHASE II CLINICAL TRIAL EVALUATING VENETOCLAX, ATEZOLIZUMAB AND OBINUTUZUMAB COMBINATION IN RICHTER SYNDROME

Frustaci A. Jun 8, 2023; 387847; S147

Belamaf-Monotherapie zeigte keine PFS-Überlegenheit im Vergleich zu einem Doublet (Pd)

Die DREAMM-2-Studie (NCT03525678) zeigte laut den Studienautoren schnelle, tiefe und dauerhafte Reaktionen auf die Belamaf-Monotherapie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom (RRMM). Diese offene, randomisierte, multizentrische Phase-3-Studie DREAMM-3 (NCT04162210) evaluierte Belamaf-Monotherapie vs. Pomalidomid plus niedrig dosiertes Dexamethason (Pd) bei erwachsenen Patienten mit RRMM beim zweiten Rückfall (dritte Linie) oder später.

Studienanlage:

- Die Patienten wurden randomisiert (2:1) und erhielten Belamaf 2,5 mg/kg alle 3 Wochen (Q3W) oder Pd (Pomalidomid 4 mg oral [PO] täglich an den Tagen 1–21 jedes 28-Tage-Zyklus; Dexamethason, 40 mg PO [20 mg, wenn über 75 Jahre alt]) wöchentlich.
- Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS).

Baseline:

- Dreihundertfünfundzwanzig Patienten wurden eingeschlossen (Belamaf n=218, Pd n=107).
- Das Durchschnittsalter (Bereich) betrug 68 (38–90) Jahre; 57 % waren männlich.
- Die mittlere Dauer der Nachbeobachtung betrug 11,5 (0,6; 24,2) Monate für Belamaf und 10,8 (0,0; 26,4) Monate für Pd.

Behandlungsergebnisse:

- Das mittlere PFS war bei Belamaf (11,2 [6,4, 14,5] Monate) länger als bei Pd (7,0 [4,6, 10,6] Monate).
- Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied im PFS zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Hazard Ratio [HR] 1,03 [95 % KI: 0,72, 1,47]), basierend auf dem stratifizierten Cox-Modell (p = 0,558).
- Belamaf induzierte tiefere Reaktionen im Vergleich zu Pd.
- Die mittlere Ansprechdauer war bei Belamaf länger als bei Pd.
- Nach 12 Monaten betrug die Wahrscheinlichkeit (95 %-KI), das Ansprechen aufrechtzuerhalten, 0,768 (0,641; 0,854) für Belamaf und 0,484 (0,258; 0,679) für Pd.
- Das mittlere progressionsfreie Überleben unter der nachfolgenden Therapielinie (PFS2) betrug 18,7 Monate (95 %-KI 14,5, nicht erreicht [NR]) für Belamaf und 12,7 Monate (9,3; 21,1) für Pd.
- Die PFS2-Rate nach 6 Monaten betrug 73 % für Belamaf und 76 % für Pd.
- Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) waren zum Zeitpunkt dieser Analyse unausgereift (37,5 % Gesamtreife);
- Das mediane OS betrug 21,2 Monate (95 %-KI 18,7, NR) für Belamaf und 21,1 Monate (15,1, NR) für Pd (HR1,14 [95 %-KI 0,77, 1,68]; p = 0,746).

Fazit:
Die Belamaf-Monotherapie zeigte keine PFS-Überlegenheit im Vergleich zu einem Doublet (Pd). Allerdings war das mittlere PFS bei Belamaf-Monotherapie laut den Studienautoren länger und Belamaf löste tiefere und dauerhaftere Reaktionen aus als Pd.

TF

A PHASE 3, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF SINGLE AGENT BELANTAMAB MAFODOTIN VS POMALIDOMIDE PLUS DEXAMETHASONE IN RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (DREAMM-3)

Dimopoulos M. Jun 8, 2023; 387899; S199

First on the dance floor.
First-line for prolonged survival.#,1–3

Bei erster Gelegenheit mit DARZALEX®, dem ersten CD38-Antikörper Behandlungsergebnisse im Multiplem Myelom verbessern.*,1,2

OS-Rate nach > 5 Jahren:4
66,7 %

MRD-Negativitäts-Rate vs. Rd:1
> 3x so hoch

Vergleichbares Sicherheitsprofil mit einer:
Doublette (Rd)1

Subkutane Applikation:5
3–5 Min.

THE POWER OF PURPOSE®

Janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

DARZALEX® SC
daratumumab subcutaneous

DRd: DARZALEX® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd); **MRD:** Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); **NTMM:** Nicht-transplantfähiges Multiples Myelom; **OS:** Gesamtüberleben; **Rd:** Lenalidomid und Dexamethason; **SC:** Subkutan
Im NTMM.5,6 * In zugelassenen Kombinationen im Vergleich zu denselben Kombinationen ohne DARZALEX®.1,2

Für weiterführende Informationen besuchen Sie unsere DARZALEX® Produktseite.

REFERENZEN
1. Facon T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021; 22(11): 1582–1596. **2.** Mateos MV, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020 May; 7(5): e370–e380. **3.** Mateos MV, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomized, open-label, phase 3 trail. Lancet 2020 Jan 11; 395(10218): 132–141. **4.** Kumar SK, et al. Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone (D-Rd) Versus Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Alone in Transplant-Ineligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): Updated Analysis of the Phase 3 MAIA Study. Presentation 4559, 64th ASH Annual Meeting and Exposition, December 10–13, 2022. **5.** Fachinformation DARZALEX® SC (November 2022) unter: http://www.swissmedicinfo.ch/ **6.** Fachinformation DARZALEX® (November 2022) unter: http://www.swissmedicinfo.ch/

Die Belege können bei der Janssen-Cilag AG angefordert werden.

DARZALEX® SC/DARZALEX®: I: Als Monotherapie für Patienten mit multiplem 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 Pomalidomide 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, Beeinflussung 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. Anwendung in Pat. mit hereditärer Fructoseintoleranz und 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 Harnwege, Influenza, Sepsis, Zytomegalievirus-Infektion (i.v.), COVID-19, Hyperglykämie, Hyperkalzämie, Dehydrierung, Synkope , Schwindel, Parästhesie (s.c.), Vorhofflimmern, Hypertonie (s.c.), Lungenödem, Pankreatitis, Juckreiz, Muskelskelletale 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. **Zulassungsinhaberin:** Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug (CH_CP-387494)

CP-333006_06.2023

Wirkung von Blin besonders deutlich bei Patienten < 55 Jahre und bei Patienten mit nicht nachweisbarer MRD

Patienten mit neu diagnostizierter ALL erleiden häufig einen Rückfall, auch wenn sie nach einer Chemotherapie eine CR und eine MRD erreicht haben. E1910 war eine Phase-III-Studie, bei der Patienten im Alter von 30-70 Jahren randomisiert mit Chemo +/-Blin behandelt wurden, um zu prüfen, ob Blin die Ergebnisse bei BCR:ABL-negativer B-ALL verbessert. Es zeigte sich, dass bei Patienten, die nach der Induktion MRD-positiv waren, eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) zu Gunsten des Blinatumomab Arms (Blin-Arm) zu verzeichnen war.

- Die vorliegende Subgruppenanalysen beschreiben die Ergebnisse bei Patienten auf der Grundlage des Alters (< oder > 55 Jahre) und der Tiefe der MRD (nicht nachweisbar vs. zwischen nicht nachweisbar-0,01%).
- Primäres Ziel ist der Vergleich des OS bei MRD-Patienten, die Chemo +/- Blin.
- Die Patienten erhielten eine 2,5-monatige Kombinationschemotherapie mit einem BFM-ähnlichen Schema, das aus der klinischen Studie E2993/UKALLXII übernommen wurde, mit erweiterter Remissionsinduktion, zusätzlichem Einsatz von Pegaspargase bei Patienten unter 55 Jahren und zusätzlichem Einsatz von Rituximab bei CD20+-Patienten.

Behandlungsergebnisse:

- 772 Patienten wurden untersucht und 488 wurden in die Studie aufgenommen.
- Das Durchschnittsalter betrug 51 Jahre. 224 MRD-Patienten wurden randomisiert, 112 Patienten in jeden Arm.
- 22 Patienten in jedem Arm wurden einer allogenen HKT unterzogen.
- Die CR/CRi-Rate nach Induktion betrug 81 %.
- Bei den MRD-Patienten war das OS signifikant zugunsten des Blin-Arms (medianes OS: nicht erreicht vs. 71,4 Monate; Hazard Ratio (HR) 0,42, 95%CI: 0,24 - 0,75; zweiseitig p=0,003).
- Das RFS bei MRD-Patienten (n=224) war zugunsten des Blin-Arms (medianes RFS: nicht erreicht vs. 71,4 Monate; HR 0,46, 95% CI: .027-0,78; p=0,004).
- Bei MRD+-Patienten (N=62) war das OS im Blin-Arm besser als im Kontroll-Arm.
- Bei MRD-Patienten < 55 Jahre (n=132) war das OS im Blin-Arm besser.
- Bei Patienten mit nicht nachweisbarer MRD (n=187) zum Zeitpunkt der Randomisierung war das OS zugunsten des Blin-Arms.
- Bei Patienten mit einer MRD zwischen nicht nachweisbar und 0,01% (n=37) war das OS für den Blin-Arm im Vergleich zum Kontrollarm (medianes OS nicht erreicht vs. 38,0 Monate; HR 0,35, 95% CI 0,06-1,94; p=0,16).

Fazit:

Die Hinzufügung von Blin zur Chemotherapie verbessert laut den Studienautoren das OS und RFS bei Patienten, die bei der Randomisierung eine MRD aufwiesen. Die Wirkung von Blin war besonders deutlich bei Patienten < 55 Jahre und bei Patienten mit nicht nachweisbarer MRD.

TF

CONSOLIDATION WITH BLINATUMOMAB IMPROVES OVERALL AND RELAPSE-FREE SURVIVAL IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED B-CELL ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA: IMPACT OF AGE AND MRD LEVEL IN ECOG-ACRIN E1910

Mattison R. Jun 8, 2023; 387815; S115

Reale Ergebnisse mit brexu-cel unabhängig von einer vorherigen BTKi, Bendamustin oder Auto-HCT konsistent

Brexu-cel ist eine CAR-T-Zelltherapie für erwachsene Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Mantelzelllymphom (r/r MCL). In einem 3-Jahres-Follow-up von ZUMA-2 (Wang et al., 2022) betrug laut den Studienautoren die objektive Ansprechrate (ORR) 91 % (vollständige Ansprechrate [CR] 68 %). Die mediane Dauer des Ansprechens (DOR), das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) betrugen 28,2, 25,8 bzw. 46,6 Monate.

Studienanlage:

- Es wurden 272 Patienten in diese Analyse einbezogen (mediane Nachbeobachtungszeit: 6,6 Monate; Spanne: 0,3-16,5).
- Das Durchschnittsalter lag bei 65,8 Jahren (Spanne 34,1-84,9); die meisten Patienten waren männlich (78 %).
- Vor der Infusion hatten 7 % einen ECOGPS ≥2; 76 % hatten klinisch bedeutsame Komorbiditäten;
- 4 % hatten eine extranodale ZNS-Beteiligung.
- Zum Zeitpunkt der Diagnose wiesen 69 % (n=111/160), 44 % (n=70/160) bzw. 19 % (n=29/153) der Patienten Ki-67≥30 %, Ki-67 ≥50 % und eine TP53/17p-Deletion auf.
- Die Patienten hatten im Median 4 vorangegangene Therapielinien (Spanne 1-12; 6 % als 2L).
- 87 % der Patienten waren vor der Leukapherese BTKi-exponiert, 54 % erhielten Bendamustin und 31 % waren Auto-HCT-Empfänger.

Behandlungsergebnisse:

- Die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion betrug 28 Tage (IQR, 26-34 Tage), wobei 18% der Patienten eine Überbrückungstherapie erhielten.
- 89% der Patienten erreichten eine ORR (78% CR).
- Nach sechs Monaten betrug die kumulative Inzidenz von Rückfällen/progredienter Erkrankung 21%;
- DOR, PFS und OS lagen bei 76%, 73% bzw. 83%.
- Die ORR bei BTKi-naiven (n=36) bzw. -exponierten (n=233) Patienten betrug 85 % (CR-Rate, 79 %; 6-Monats-DOR, 84 %) bzw. 89 % (CR-Rate, 77 %; 6-Monats-DOR, 74 %).
- Die ORR bei Patienten mit (n=145) vs. ohne (n=124) vorheriges Bendamustin betrug 88% (CR-Rate, 75%; 6-Monats-DOR, 75%) vs. 89% (CR-Rate, 80%; 6-Monats-DOR, 77%).
- Die ORR bei Patienten mit (n=83) und ohne (n=188) vorherige Auto-HCT betrug 90% (CR-Rate, 82%; 6-Monats-DOR, 83%) gegenüber 88% (CR-Rate, 76%; 6-Monats-DOR, 72%).
- Höhere CR-Raten wurden bei Patienten mit brexu-cel als 2/3L (n=56) gegenüber 4L+ (n=213) berichtet (91% gegenüber 74%; ORR, 92% gegenüber 88%; 6-Monats-DOR, 77% gegenüber 75%).
- Unabhängig von einer vorangegangenen BTKi- oder Auto-HCT-Therapie wurden ähnliche Sicherheitsprofile beobachtet.

Fazit:

Diese ersten Ergebnisse deuten darauf hin, dass die realen Ergebnisse mit brexu-cel unabhängig von einer vorherigen BTKi, Bendamustin oder Auto-HCT konsistent sind. Der Einsatz von brexu-cel in früheren Therapielinien kann laut den Autoren dazu beitragen, eine höhere CR-Rate zu erreichen. Aktualisierte Daten mit längerer Nachbeobachtung werden zum Zeitpunkt der Präsentation am Kongress vorgelegt.

TF

REAL-WORLD OUTCOMES OF BREXUCABTAGENE AUTOLEUCEL (BREXU-CEL) FOR RELAPSED OR REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA: A CIBMTR SUBGROUP ANALYSIS BY PRIOR TREATMENT

Ahmed N. Jun 8, 2023; 387920; S220

Axi-Cel als Zweitlinienbehandlung bei Patienten mit LBCL machbar

Patienten mit R/R-LBCL nach Erstlinienbehandlung, die sich keiner Hochdosis-Chemotherapie (HDCT) und hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSCT) unterziehen können, haben laut den Studienautoren schlechte Ergebnisse und begrenzte Behandlungsmöglichkeiten.

In der ZUMA-7-Studie zeigte Axicabtagene Ciloleucel (Axi-Cel) eine überlegene Wirksamkeit gegenüber der Standardtherapie (SOC) als Zweitlinientherapie bei Patienten, die für eine Transplantation vorgesehen waren (Locke et al., NEJM 2022). Die Phase-2-Studie ALYCANTE (NCT04531046) sollte die Wirksamkeit und Sicherheit von Axi-Cel bei Patienten mit R/R LBCL nach einer vorherigen Therapielinie bewerten, die aufgrund des Alters und/oder von Komorbiditäten nicht für HDCT/HSCT vorgesehen war.

Studienanlage:

- Geeignete Patienten waren Erwachsene mit R/R LBCL, die nicht mehr als 12 Monate nach der Erstlinien-Chemoimmuntherapie refraktär waren oder einen Rückfall erlitten hatten und die aufgrund der ärztlichen Beurteilung und mindestens eines der folgenden Kriterien nicht als Kandidaten für eine HDCT/HSCT galten:
- Alter ≥ 65 Jahre; Alter ≥ 18 Jahre und Wert des hämatopoetischen Zelltransplantations-spezifischen Komorbiditätsindex (HCT-CI) ≥3; oder Alter ≥ 18 Jahre und vorherige ASCT (als Erstlinienkonsolidierung).
- Der primäre Endpunkt war die vollständige metabolische Reaktion (CMR) 3 Monate nach der Axi-Cel Infusion, basierend auf der Beurteilung durch den Prüfer.
- Das Protokoll wurde geändert, um eine Erweiterung um 22 zusätzliche Patienten für Subgruppenvergleiche zu ermöglichen.

Baseline:

- Zum Zeitpunkt der Datenunterbrechung konnten 40 Patienten (von 62 infundierten Patienten) für den primären Endpunkt analysiert werden.
- Mittleres Follow-up während der Studie war 10 Monate.

Behandlungsergebnisse:

- Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt mit einem CMR nach 3 Monaten von 70 % gegenüber 12 %, die bei SOC basierend auf historischen Kontrollen erwartet wurden (Cazelles et al, Leukemia & Lymphoma 2021).
- Die besten OR- und CR-Raten lagen bei 92,5 % bzw. 80 %.
- Das mittlere PFS betrug 11 Monate und das mittlere OS wurde nicht erreicht.
- Eine frühe Auswertung des Ansprechens ergab, dass 64,7 % (22/34) bzw. 44,4 % (16/36) der Patienten am 14. Tag nach der Infusion von Axi-Cel ein negatives PET-CT und eine nicht nachweisbare ctDNA aufwiesen.

Fazit:

Axi-Cel als Zweitlinienbehandlung bei Patienten mit LBCL, die nicht als Kandidaten für HDCT/HSCT galten, scheint laut den Studienautoren machbar und führt zu hohen Ansprechraten.

TF

AXICABTAGENE CILOLEUCEL AS SECOND-LINE THERAPY FOR LARGE B-CELL LYMPHOMA IN TRANSPLANT-INELIGIBLE PATIENTS: FINAL ANALYSIS OF ALYCANTE, A PHASE 2 LYSA STUDY

Houot R. Jun 8, 2023; 387933; S233

Studie legt nahe: Zusatz von Quiz zu 3+7 kann OS bei neu diagnostizierter FLT3-ITD WT AML verlängern

Die randomisierte SORAML-Studie der SAL-Gruppe, die FLT3-ITD-mutierte und WT-Patienten einschloss, zeigte laut den Studienautoren, dass die Zugabe des Typ-II-Inhibitors Sorafenib bei neu diagnostizierten fitten AML-Patienten das leukämiefreie, nicht aber das Gesamtüberleben (OS) verbesserte. Der potente Typ-II-Inhibitor Quizartinib (Quiz) zeigt als Monotherapie bei rezidivierten/refraktären Patienten komplette Remissionen (CR). Daher konzipierte die PETHEMA-Gruppe die randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie QUIWI (NCT04107727).

Studienanlage:

- Das primäre Ziel der QUIWI-Studie war der Vergleich des ereignisfreien Überlebens zwischen Quiz- und PBO-Armen.
- Patienten mit neu diagnostizierter FLT3-ITD-WT-AML im Alter von 18 bis 70 Jahren, die für eine intensive Chemotherapie geeignet waren, wurden vor der Randomisierung zentral auf FLT3-ITD untersucht.
- Die Studie wurde in zwei Phasen durchgeführt:
  - eine offene Sicherheitsphase, in der Cytarabin 200 mg/m2 (Tage 1-7), Idarubicin 12 mg/m2 (Tage 1-3) und Quiz 60 mg/d x 14 Tage untersucht wurden, um die Dosierung für die randomisierte Phase festzulegen.
  - In der doppelblinden Phase 2:1 wurde die Randomisierung nach dem Alter (<60 vs. ≥60 Jahre) bei der Diagnose geschichtet.
- Ein zweiter identischer Induktionszyklus war zulässig, wenn nach dem ersten Zyklus keine CR/CRi erreicht wurde.
- Die Konsolidierung (bis zu 4 Zyklen) bestand aus hochdosiertem Cytarabin an den Tagen 1, 3 und 5 plus Quiz oder PBO für 14 Tage.
- Nach der Konsolidierung oder nach der allo-SCT wurde eine Erhaltungsphase von 12 Zyklen mit 60 mg Quiz oder PBO eingeleitet.
- 273 Patienten wurden auf Quiz (n=180) oder PBO (n=93) randomisiert.
- Das Durchschnittsalter betrug 57 Jahre [IQR, 48 - 64 Jahre].

Behandlungsergebnisse der im Voraus geplante Zwischenanalyse:

- mediane Nachbeobachtungszeit 17 Monate.
- Das mediane EFS betrug 16,6 Monate mit Quiz vs. 10,6 Monate mit PBO (Hazard Ratio [HR], 0,729; 95% CI, 0,522-1,018; 2-seitiger P=0,062.
- das 2-Jahres-OS betrug 63,5% mit Quiz gegenüber 47% mit PBO.
- Das krankheitsfreie Überleben wurde mit Quiz gegenüber 15,4 Monaten mit PBO nicht erreicht (HR 0,643; 95% CI 0,411-1,005; P=0,050).
- Die CR/CRi-Rate nach 2 Zyklen betrug 76,7% in der Quiz-Gruppe und 76,4% in der PBO-Gruppe.
- Eine CR/CRi mit MRD-Negativität nach 2 Zyklen wurde in 41,5 % im Quiz-Arm und in 41,6 % in der PBO-Gruppe erreicht.
- Im Quiz-Arm wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

Fazit:

Die Studie legt nahe, dass der Zusatz von Quiz zu 3+7 das OS bei neu diagnostizierter FLT3-ITD WT AML verlängern kann.

TF

PRELIMINARY RESULTS OF QUIWI: A DOUBLE BLINDED, RANDOMIZED CLINICAL TRIAL COMPARING STANDARD CHEMOTHERAPY PLUS QUIZARTINIB VERSUS PLACEBO IN ADULT PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED FLT3-ITD WILD-TYPE AML
Montesinos P. Jun 8, 2023; 387830; S130

Abbreviations: AML: Acute Myeloid Leukemia; **CI:** Confidence Interval; **CR:** Complete Remission; **CRh:** Complete Remission with partial hematologic recovery; **FLT3m+:** FMS-Like Tyrosine Kinase 3 mutation; **HR:** Hazard Ratio; **mOS:** Median Overall Survival.

References: 1 Specialities list (SL/LS), Federal Office of Public Health (www.spezialitaetenliste.ch). **2** Perl AE, Martinelli G, Cortes JE et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. N Engl J Med 2019;381(18):1728-1740. **3** XOSPATA™ prescribing information: www.swissmedicinfo.ch
The referenced data and publications can be provided upon request.

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.swissmedicinfo.ch. **IA:** Concomitant use of gilteritinib with drugs that are strong inducers of CYP3A/P-gp should be avoided as they can decrease the plasma exposure of gilteritinib. Concomitant use of gilteritinib with drugs that are strong inhibitors of CYP3A should be avoided as they can increase the plasma exposure of gilteritinib. Alternatives should be considered. However, the patient should be monitored more closely for adverse reactions if a combination with strong CYP3A4 inhibitors cannot be avoided. Drugs that are strong inhibitors of P-gp may increase the plasma exposure of gilteritinib. Avoid concomitant use of these drugs with gilteritinib unless use is considered essential for the care of the patient. *Effect of Xospata on other medicinal products:* Gilteritinib is not an inhibitor or inducer of CYP3A4 or an inhibitor of MATE1 *in vivo*. Based on *in vitro* data, gilteritinib may reduce the effects of drugs that target $5HT_{2B}$ receptor or sigma nonspecific receptor. Avoid concomitant use of these drugs with gilteritinib unless use is considered essential for the care of the patient. *In vitro* experiments demonstrated that gilteritinib is a substrate of breast cancer resistant protein (BCRP). Gilteritinib is an inhibitor of P-gp, BCRP and OCT1 *in vitro*. As gilteritinib may inhibit these transporters at a therapeutic dose, caution is advised during coadministration of gilteritinib with substrates of P-gp, BCRP and OCT1. **AE:** The safety 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, aspartate aminotransferase (AST) increased, diarrhoea, fatigue, nausea, constipation, cough, peripheral oedema, dyspnoea, blood alkaline phosphatase increased, dizziness, hypotension, pain in extremity, asthenia, blood creatine phosphokinase increased, arthralgia and myalgia. The most frequent serious undesirable effects (≥2%) reported in patients were acute kidney injury, diarrhoea, ALT increased, AST increased, hypotension, dyspnoea and differentiation syndrome. Undesirable effects observed during clinical studies are listed below by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000); isolated cases (frequency cannot be estimated from the available data). Within each grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing frequency. *Cardiac disorders* Common: electrocardiogram QT prolonged, pericardial effusion, pericarditis, cardiac failure *Gastrointestinal disorders* Very common: diarrhoea (35.1%), nausea (29.8%), constipation (28.2%), stomatitis (13.5%), abdominal pain (13.2%) *Hepatobiliary disorders* Very common: alanine aminotransferase increased (82.1%)*, aspartate aminotransferase increased (80.6%)* *General disorders and administration site conditions* Very common: pyrexia (41.1%), fatigue (30.4%), peripheral oedema (24.1%), asthenia (13.8%) Common: malaise *Immune system disorders* Common: anaphylactic reaction *Metabolism and nutrition disorders* Very common: hypokalaemia (33.9%)*, hypocalcaemia (64.9%)*, reduced appetite (17.2%), hypomagnesaemia (18.8%)*, hypophosphataemia (51.1%)*, hyperglycaemia (88.1%)*, hyponatraemia (32%)*, hypoalbuminaemia (59.9%)* *Psychiatric disorders* Very common: insomnia/sleeplessness (15%) *Musculoskeletal and connective tissue disorders* Very common: blood alkaline phosphatase increased (68.7%)*, blood creatine phosphokinase increased (53.9%)*, pain in extremity (14.7%), arthralgia (12.5%), myalgia (12.5%) Common: musculoskeletal pain *Nervous system disorders* Very common: dizziness (20.4%), headache (23.5%), dysgeusia (11%) Uncommon: posterior reversible encephalopathy syndrome *Respiratory, thoracic and mediastinal disorders* Very common: cough (28.2%), dyspnoea (24.1%) Common: differentiation syndrome *Vascular disorders* Very common: hypotension (17.2%) *Renal and urinary disorders* Common: acute kidney injury * Investigations (frequency is based on central laboratory values) Description of selected adverse reactions *Differentiation syndrome* Of 319 patients treated with Xospata in the clinical studies, 11 (3%) experienced differentiation syndrome. Differentiation syndrome is associated with rapid proliferation and 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 steadystate Cmax (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**

astellas

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

Ergebnisse unterstützen die Weiterentwicklung von Elranatamab

MagnetisMM-3 (NCT04649359) ist eine offene, multizentrische Phase-2-Registrierungsstudie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Elranatamab-Monotherapie bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem multiplem Myelom (RRMM).
Studienanlage:

- Es werden BCMA-gerichtete Therapien (Kohorte A) nach >1 Jahr Nachbeobachtung, einschließlich Patienten, die von der QW- auf die Q2W-Verabreichung von Elranatamab umgestellt haben, vorgestellt.
- Geeignete Patienten waren refraktär gegenüber mindestens 1 Proteasom-Inhibitor, 1 immunmodulatorischem Medikament und 1 Anti-CD38-Antikörper.
- Die Patienten erhielten subkutan Elranatamab in 28-Tage-Zyklen mit steigenden Dosen von 12 mg bei C1D1 und 32 mg bei C1D4, gefolgt von 76 mg QW ab C1D8.
- Patienten, die 6 Zyklen lang behandelt wurden und ein partielles Ansprechen (PR) oder besser erreichten, wobei das Ansprechen ≥ 2 Monate anhielt, wurden auf 76 mg Q2W umgestellt.
- Insgesamt erhielten 123 Patienten Elranatamab.
- Das mittlere Patientenalter betrug 68,0 Jahre (Bereich 36–89),

Behandlungsergebnisse:

- Mittlere Nachbeobachtungszeit: 12,8 Monate (0,2–22,7);
- 34,1 % der Patienten blieben in Behandlung.
- Die objektive Ansprechrate pro verblindeter unabhängiger zentraler Überprüfung (BICR) betrug 61 % (95 % KI 51,8–69,6), mit 39 (31,7 %) Patienten mit vollständigem Ansprechen (CR) oder stringentem CR (sCR);
- Bei 29 (23,6 %) bzw. 7 (5,7 %) Patienten wurde ein sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) und PR erreicht.
- MRD-Negativität (Schwelle 10–5) wurde von 92,0 % (n = 23/25) der auswertbaren Patienten erreicht.
- Die mittlere Ansprechdauer (mDOR) wurde nicht erreicht (95 %-KI 12,9–NE) und
- die DOR nach 12 Monaten betrug 74,1 % (95 %-KI 60,5–83,6).
- Bei Patienten mit CR/sCR oder VGPR wurde mDOR nach 12 Monaten nicht erreicht;
- Bei Patienten mit PR betrug die mDOR 5,2 Monate (95 %-KI 1,6-NE).
- Laut BICR gab es 46 Responder, die ≥ 24 Wochen vor dem Datenschnitt auf die Q2W-Dosierung umgestellt haben;
- Von diesen Patienten behielten/verbesserten 80,4 % ihr Ansprechen ≥ 24 Wochen nach der Umstellung.
- Das mittlere progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben wurden nach 12 Monaten noch nicht erreicht, und die entsprechenden Raten (95 %-KI) nach 12 Monaten betrugen 57,1 % (47,2–65,9) und 62,0 % (52,8–70,0).

Fazit:
Elranatamab bleibt bei Patienten mit RRMM nach > 1 Jahr Nachbeobachtung laut den Studienautoren weiterhin wirksam und gut verträglich. Diese Ergebnisse unterstützen gemäss den Studienautoren die Weiterentwicklung von Elranatamab als Monotherapie und in Kombination mit Standard- oder neuartigen Therapien für Patienten mit MM.

TF

ELRANATAMAB, A B-CELL MATURATION ANTIGEN (BCMA)-CD3 BISPECIFIC ANTIBODY, FOR PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA: EXTENDED FOLLOW UP AND BIWEEKLY ADMINISTRATION FROM MAGNETISMM-3

Mohty M. Jun 8, 2023; 387896; S196

Ergebnisse unterstützen weitere Bewertung der Kombination

Der gleichzeitige Einsatz der bispezifischen Antikörper tec + tal in Kombination auf zwei validierte Myelom-Zielantigene kann laut den Studienautoren zu verbesserten Ergebnissen durch die Überwindung von Resistenzmechanismen wie Antigen-Escape führen. Die Autoren berichten über die ersten Ergebnisse der Phase-1b-RedirecTT-1-Studie (NCT04586426) bei Patienten mit RRMM.

Studienanlage:

- Eingeschriebene Patienten hatten MM gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group 2016;
- waren RR oder intolerant gegenüber der letzten Therapielinie (LOT);
- wurden einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Medikament und einer Anti-CD38-Therapie ausgesetzt und hatten eine messbare Erkrankung.
- Die Hauptziele bestehen darin, die Sicherheit zu bewerten und ein empfohlenes Phase-2-Regime (RP2R) für die Kombination zu ermitteln.

Baseline:

- Es erhielten 63 Patienten tec + tal. Das Durchschnittsalter (Bereich) betrug 67 Jahre (39–81);
- Der Median (Bereich) vor LOT betrug 5 (1–11);
- 33 % (15/45) hatten eine Hochrisiko-Zytogenetik; 78 % (49/63) waren dreifach refraktär; 63 % (40/63) waren Penta-Medikamenten ausgesetzt;
- 43 % (27/63) hatten eine extramedulläre Erkrankung (EMD; alle knochenunabhängig).

Behandlungsergebnisse:

- Über alle Dosisstufen hinweg betrug die Gesamtansprechrate (ORR) 84 % (52/62) bei allen auswertbaren Patienten und 73 % (19/26) bei auswertbaren Patienten mit EMD;
- Die Rate der CR oder besser (≥ CR) betrug 34 % (21/62) bzw. 31 % (8/26).
- Beim RP2R betrug die ORR 92 % (12/13) bei allen auswertbaren Patienten und 83 % (5/6) bei auswertbaren Patienten mit EMD;
- Die Rate der ≥CR betrug 31 % (4/13) bzw. 33 % (2/6).
- Die mittlere Ansprechdauer wurde nicht erreicht.

Fazit:
In dieser ersten Kombinationsstudie eines auf BCMA und GPRC5D gerichteten bispezifischen Antikörpers weist laut den Studienautoren tec + tal am RP2R ein beherrschbares Sicherheitsprofil auf, das mit jeder Monotherapien bei den Patienten übereinstimmt. Eine ORR von 92 % wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem RRMM am RP2R beobachtet und eine ORR von 83 % wurde bei Patienten mit EMD erreicht, was eine weitere Bewertung der Kombination unterstützt.

TF

FIRST RESULTS FROM THE REDIRECTT-1 STUDY WITH TECLISTAMAB (TEC) + TALQUETAMAB (TAL) SIMULTANEOUSLY TARGETING BCMA AND GPRC5D IN PATIENTS (PTS) WITH RELAPSED/REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA (RRMM)

Mateos M. Jun 8, 2023; 387890; S190

AML: Belegte Wirksamkeit einer MRD-basierten Post-HCT-Erhaltungstherapie mit Gilteritinib

Patienten mit akuter myeloischer Leukämie mit einer internen Tandemduplikationsmutation von FLT3 (FLT3-ITD AML) zeigen ein hohes Rezidivrisiko. Sie werden routinemässig einer allogenen hämatopoetischen Zelltransplantation (HCT) unterzogen. FLT3-Inhibitoren werden häufig als Erhaltungstherapie nach HCT verabreicht, um das Rückfallrisiko zu senken. BMT-CTN1506 ("MORPHO") ist eine internationale randomisierte, placebokontrollierte, doppelt verblindete Phase-3-Studie zur Erhaltungstherapie nach HCT mit dem FLT3-Inhibitor Gilteritinib.

Studienanlage:

- Prüfung von Erwachsenen mit FLT3-ITD-AML in Erstremission mit nicht mehr als zwei Zyklen Induktionstherapie und geplanter HCT innerhalb von 12 Monaten nach Erreichen der Remission,
- Nach der Induktionstherapie und einer eventuellen Konsolidierungstherapie wurden die Patienten registriert und einer HKT unterzogen.
- Nach der Transplantation, zwischen 30 und 90 Tagen nach der HCT Randomisierung zu entweder Placebo oder 120 mg/Tag Gilteritinib für 24 Monate.
- Behandlungsergebnisse:
- Es wurden 620 Patienten untersucht, 488 registriert und 356 randomisiert.
- Bei der Intention-to-Treat-Analyse war das RFS bei den mit Gilteritinib randomisierten Patienten höher, aber der Unterschied war statistisch nicht signifikant (HR: 0,679; 95% CI:0,459, 1,005; 2-seitiger p-Wert: 0,0518).
- Das OS war in beiden Gruppen ähnlich (HR: 0,846; 95% CI: 0,554, 1,293; 2-seitiger p-Wert: 0,4394.
- Das Zweijahres-RFS betrug 77,2 % (95 % KI 70,1 %, 82,8 %) für Gilteritinib und 69,9 % (95 % KI: 62,4 %, 76,2 %) für Placebo.
- 50,6 % der Patienten hatten vor der HCT oder vor der Randomisierung eine MRD (10-6 oder höher).
- In einer präspezifizierten Untergruppenanalyse war die Wirkung von Gilteritinib bei Patienten mit nachweisbarer MRD (HR=0,515, 95% CI:0,316, 0,838, p = 0,0065) ausgeprägter als bei Patienten ohne nachweisbare MRD (HR=1,213, 95% CI: 0,616, 2,387, p = 0,575).

Verträglichkeit:

- Bei 143 (80,3 %) im Gilteritinib-Arm und 129 (72,9 %) im Placebo-Arm kam es zu Dosisunterbrechungen, und 97 (54,5 %) im Gilteritinib-Arm und 45 (25,4 %) im Placebo-Arm mussten die Dosis reduzieren.
- Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE), darunter eine Abnahme der Neutrophilenzahl (42,1 gegenüber 15,8 %) und eine chronische GVHD (52,2 gegenüber 42,1 %), waren im Gilteritinib-Arm häufiger, ebenso wie TEAE, die zum Abbruch der Behandlung führten.

Fazit:
Diese Ergebnisse gehören zu den ersten, die die Wirksamkeit einer MRD-basierten Post-HCT-Erhaltungstherapie belegen. So scheint Gilteritinib laut den Studienautoren für die 50 % der Patienten mit nachweisbarer MRD vor oder nach der HKT einen klaren Nutzen zu haben, verglichen mit Patienten ohne nachweisbare MRD.

TF

Levis M, BMT-CTN 1506 (MORPHO): A randomized trial of the FLT3 inhibitor gilteritinib as post-transplant maintenance for FLT3-ITD AML. Presented at: 2023 European Hematology Association Congress; June 8-11, 2023; Frankfurt, Germany. Abstract LBA2711.

FLAG-Ida-GO verbesserte OS bei NPM1mut AML und reduzierte Anzahl der PB PC2MRD+ve im Vergleich zu DA-GO

Vorliegend eine Analyse der Auswirkungen von FLAG-Ida-GO auf die MRD und das Ergebnis der Post-Induktions-Therapie bei NPM1mut-AML mit und ohne FLT3-Mutation.
Studienanlage:

- Die MRD von NPM1mut-Patienten wurde nach jedem Chemotherapiezyklus gemessen.
- Patienten, die PC2 PB MRD+ve waren, wurden für eine Transplantation in CR1 empfohlen.
- Die Postremissionstherapie für MRD-ve-Patienten bestand aus bis zu 2 Kursen HDAC.

Behandlungsergebnisse:

- Der Überlebensvorteil für FLAG-Ida-GO wurde sowohl bei FLT3mut- (HR 0,32, 95CI 0,17-0,62) als auch bei FLT3wt-Patienten (HR0,75, 95CI 0,37-1,51) gesehen, wobei es bei Tests auf Heterogenität keine Hinweise auf einen unterschiedlichen Nutzen gab.
- FLAG-Ida-GO erhöhte die Anzahl der Patienten, die PC2 PB MRD-ve waren (88% vs. 77% mit DA-GO, p=0,02), sowie die Anzahl mit einem MRD-ve Knochenmark (BM) sowohl PC2 (56% vs. 37%, p=0,004) als auch am Ende der Behandlung (70% vs. 58%, p=0,32).
- Bei den Patienten mit nicht nachweisbarer PB-MRD war das Ansprechen im Knochenmark in der FLAG-Ida-GO-Gruppe stärker ausgeprägt, wobei 60 % auch im Knochenmark MRD-ve waren, verglichen mit 47 % bei DA-GO (p=0,069).
- Die gleiche Tendenz für ein tieferes BM-Ansprechen wurde bei denjenigen beobachtet, die PB PC2 MRD+ve waren.
- Die verbesserte FLAG-Ida-GO MRD-Antwort wurde sowohl bei FLT3mut (PC2 PB-ve 83% vs. 68%) als auch bei FLT3wt (PC2 PB-ve 92% vs. 82%) beobachtet.
- Im DAGO-Arm führte GO2 zu einer Erhöhung der Anzahl der PC2-PB-MRD-ve-Tests (84% vs. 69% für GO1, p=0,04), verbesserte aber nicht das Überleben.
- Es gab keinen Einfluss der GO-Dosis auf die MRD im FLAG-Ida-GO-Arm.
- 61 % der PB PC2 MRD+ve-Patienten wurden in CR transplantiert, und dies unterschied sich nicht nach Randomisierung.
- Bei diesen Patienten lag das 3-Jahres-OS bei 59 %, wobei die Patienten, die in den FLAG-Ida-GO-Arm randomisiert wurden, tendenziell besser überlebten als die Patienten, denen DA-GO zugewiesen wurde.
- Bei PC2-PB-MRD-ve-Patienten waren die Ergebnisse mit beiden Therapien hervorragend, aber auch hier war das Überleben bei den mit FLAG-Ida-GO behandelten Patienten besser.
- Für Patienten, die nach FLAG-Ida-GO PBMRD-ve waren (n=115), gab es keine Hinweise darauf, dass das Gesamt- oder rückfallfreie Überleben (RFS) durch die Konsolidierung verbessert wurde.

Fazit:

FLAG-Ida-GO verbesserte laut den Studienautoren das OS von Patienten mit NPM1mut AML und reduzierte die Anzahl der PB PC2MRD+ve im Vergleich zu DA-GO. Dieser Überlebensvorteil war unabhängig vom FLT3-Mutationsstatus und wurde sowohl bei Patienten mit PB PC2 MRD+ve als auch bei Patienten mit MRD-ve beobachtet.
Dieser Vorteil wird dadurch unterstützt, dass die MRD-Werte im BM in beiden Gruppen unter FLAG-Ida-GO niedriger waren, auch bei Patienten, die PB post C2 negativ waren. Für die Patienten, die nach 2 Zyklen FLAG-Ida-GO PB MRD-ve waren, scheint diese Behandlung laut den Studienautoren ausreichend zu sein.

TF

FLAG-IDA COMBINED WITH GEMTUZUMAB OZOGAMICIN (GO) REDUCED MRD LEVELS AND IMPROVED OVERALL SURVIVAL IN NPM1MUT AML INDEPENDENT OF FLT3 AND MRD STATUS, RESULTS FROM THE AML19 TRIAL

Russell N. Jun 8, 2023; 387834; S134

CAR22: Hochwirksame und sichere Salvage-Therapie für Patienten mit CAR19-refraktärem LBCL

Patienten mit rezidiviertem/refraktärem LBCL, die nach einer CD19-CAR-T-Zell-Therapie fortschreiten, haben laut den Studienautoren schlechte Ergebnisse. CD22 wird bei der Mehrzahl der B-Zell-Lymphome exprimiert. Vorliegend berichten die Autoren über die Bewertung einer autologen CAR-T-Zelltherapie, die auf CD22 (CAR22) abzielt, für die Behandlung erwachsener Patienten mit R/R-LBCL, die nach CAR19 überwiegend einen Rückfall erlitten haben.

Studienanlage:

- Primär ging es um die Bewertung der Fähigkeit zur erfolgreichen Herstellung von CAR22 und der Bestimmung der anfänglichen Sicherheit von CAR22.
- In dieser Studie (NCT04088890) wurde ein CAR22 untersucht, das aus den variablen Fragmenten der Einzelkette m971 und den Endodomänen 41BB/CD3z besteht.
- Nach einer Lymphdepletion (LD) mit Fludarabin 30 mg/m2 und Cyclophosphamid 500 mg/m2 über 3 Tage von Tag -5 bis -3 wurden den Patienten nach einem 7- bis 12-tägigen geschlossenen Herstellungsprozess mit dem CliniMACS Prodigy-Gerät (Miltenyi) kryokonservierte CAR-T-Zellen infundiert.
- 40 Patienten haben sich einer Aphorese zur Herstellung von CAR22 unterzogen.
- Bei 38 (95 %) der 40 Probanden wurde eine erfolgreiche Herstellung erreicht.

Baseline:

- Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18,4 (1,5-38,6) Monaten wurden 38 Patienten mit LBCL [n=29 mit Dosisstufe 1 (DL1), 1x106 CAR+-Zellen/kg; n=9 mit Dosisstufe 2 (DL2), 3x106 CAR+-Zellen/kg] mit einem medianen Alter von 65 Jahren (Spanne 25-84) und median 4 (Spanne 3-8) vorherigen Therapielinien behandelt.

Behandlungsergebnisse:

- Die Raten für das Gesamtansprechen (ORR) und das vollständige Ansprechen (CR) liegen bei 68 % (n=26) und 53 % (n=20).
- Zwischen DL1 und DL2 waren die ORR- (66% (n=19) vs. 78% (n=7)) und CR-Raten (52% (n=15) vs. 56% (n=5)) ähnlich.
- Nur 1 der 20 Patienten, die eine CR erreichten, erlitt bisher einen Rückfall.
- Bei 6 von 7 Patienten war CD22 zum Zeitpunkt des Rückfalls herunterreguliert oder fehlte.
- Eine höhere Peak-CAR22-Expansion und eine höhere AUC waren mit einer ORR und der Entwicklung eines höhergradigen CRS und einer CAR-HLH assoziiert.

Fazit:

CAR22 ist eine hochwirksame und sichere Salvage-Therapie für Patienten mit CAR19-refraktärem LBCL.

TF

CD22 CAR T CELL THERAPY IS SAFE AND EFFECTIVE IN PATIENTS WITH LARGE B CELL LYMPHOMA WHO HAVE RELAPSED AFTER CD19 CAR T CELL THERAPY.

FRANK M. JUN 8, 2023; 387930; S230

IMPRESSUM

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

VERLEGERIN & PUBLIZISTISCHE LEITUNG
Eleonore E. Droux

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

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

BERICHTERSTATTUNG und BILDER
Dr. med. Thomas Ferber (TF)

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

GERICHTSSTAND & ERFÜLLUNGSORT
Zürich

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

ISSN: 1664–8390

Beilage zu «info@ONCO-SUISSE»