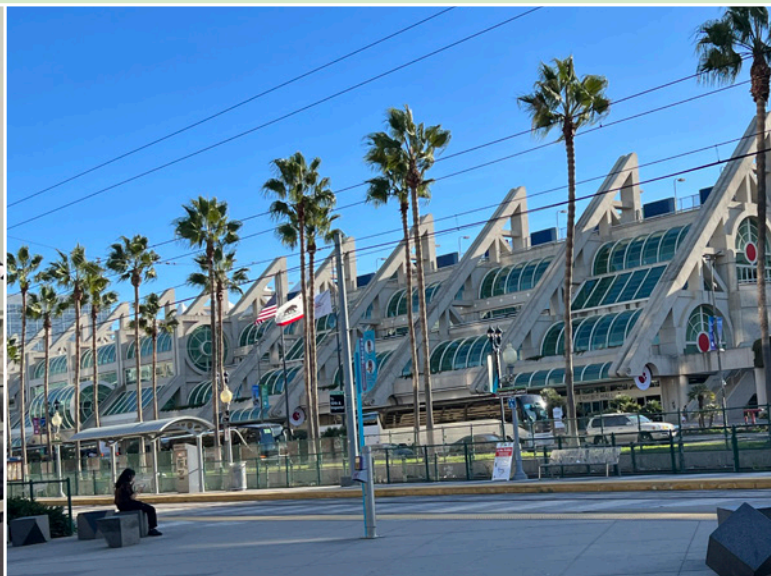


ASH 2023

San Diego

9. – 12. Dezember 2023

Kongressausgabe der **info@ONCO-SUISSE**



EDITORIAL STETER FORTSCHRITT DURCH EIN VERBESSERTES VERSTÄNDNIS MOLEKULARER GRUNDLAGEN

Liebe Kolleginnen und Kollegen



Wie jedes Jahr, wurde der Jahreskongress der Amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) mit Spannung erwartet und viele Kolleginnen und Kollegen traten die lange Reise an, um in San Diego die neusten wissenschaftlichen und klinischen Daten aus dem Fachgebiet der benignen und malignen Hämatologie präsentiert zu bekommen. Der Kongress wurde erfreulicherweise erneut durch eine Online-Plattform im sog. Hybridkonzept unterstützt und erlaubte Teilnehmenden eine höhere Flexibilität der persönlichen Fortbildung, falls gewünscht auch ganz ohne Reisetätigkeit.

Inhaltlich wies der Kongress wie immer ein hohes wissenschaftliches Niveau auf und ich möchte, ohne den Autoren/-innen dieses Heftes vorzugreifen, kurz meine Highlights mit Schwerpunkt auf dem Gebiet der malignen Hämatologie vorstellen.

Als erster Eindruck verstärkte sich auch dieses Jahr der Trend, dass moderne zielgerichtete Therapien bzw. Immuntherapien klassische Chemotherapien ersetzen oder zumindest in Kombination mit Chemotherapien bessere Therapieergebnisse erzielen können. Ein Beispiel ist die Behandlung der indolenten Lymphome, inklusive der Chronischen Lymphatischen Leukämie (CLL). Nahezu sämtlich vorgestellte Studiendaten beruhten auf zielgerichteten Therapien beziehungsweise Immuntherapie. Eine für den klinischen Alltag relevante Studie der englischen Studiengruppe (UK NCRI FLAIR Studie) stellte die Frage einer zeitlich begrenzten Erstlinientherapie mit Ibrutinib plus Venetoclax (IV) im Vergleich zur Standard Immun-Chemotherapie Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FC-R) bei bisher unbehandelten CLL Patienten/innen (1). IV wurde MRD-gesteuert appliziert und wies ein signifikant verbessertes progressionsfreies Überleben (PFS; HR 0,13; $p < 0,0001$) als auch Gesamtüberleben (OS; HR 0,31; $p < 0,005$) im Vergleich zu FC-R auf. Damit ist nun auch die letzte Indikation für eine Chemotherapie in der Erstlinientherapie der CLL gefallen und sämtliche zur Verfügung stehende Medikamente beruhen auf dem Prinzip der Immun- respektive zielgerichteten Therapie. Diese Arbeit, parallel zur PERSEUS Studie der europäischen Myelom Studiengruppe, wurde zeitgleich im New England Journal of Medicine publiziert. Die PERSEUS Studie (2) belegt, dass in der Erstlinientherapie transplantationsfähiger Myelom-Patienten/innen die Vierfachkombination beruhend auf dem CD38 Antikörper Daratumumab, Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason (D-VRd) der gleichen Dreifachkombination ohne CD38 Antikörper (VRd) bezogen auf das PFS signifikant überlegen ist (medianes follow-up 47,5 Monate: HR 0,42; $p < 0,0001$). Wir hatten bisher mit der GRIFFIN Studie nur eine Phase II Studie zur Verfügung und können nun auf diese für Kostengutsprachen wichtige Phase III Studie zurückgreifen.

Beim klassischen Hodgkin-Lymphom (cHL) sind aus meiner Sicht zwei Studien für den klinischen Alltag relevant: Zum einen die Subgruppenanalyse der SWOG S1826 Studie (3), in der der Einsatz des PD1 blockierenden Antikörpers Nivolumab plus Adriamycin, Vinorel-

bine und Dacarbazin (N-AVD) versus die gleiche Chemotherapie aber Brentuximab vedotin (Bv) anstelle des PD1 Antikörpers (Bv-AVD Arm) in der Erstlinientherapie aller Altersgruppen getestet wurde. Die Studie hatte bereits im Sommer auf verschiedenen Kongressen für Aufsehen gesorgt, da sich ein früh zu bemerkender Vorteil für den PD1 Arm zeigte. In der nun präsentierten Subgruppenanalyse wurden nur Patienten/-innen > 60 Jahren betrachtet und auch in dieser Altersgruppe zeigte sich ein signifikanter PFS-Vorteil (HR 0,35; $p = 0,022$) für den N-AVD Arm bei gleichzeitig geringerer Toxizität. Damit sollte NAVD als Therapiestandard in der Erstlinientherapie des älteren cHL Patienten/in Verwendung finden. Auch in der Rezidivtherapie (4) zeigte sich, dass eine Re-Induktionstherapie basierend auf einer Chemotherapie plus einem PD1 blockierenden Antikörper vor Hochdosistherapie und autologem Stammzellersatz bei fitten cHL Patienten/innen einer alleinigen Chemotherapie bezogen auf das PFS überlegen ist (HR 0,3; $p = < 0,001$) und damit als Standard zu gelten hat.

Als letztes möchte ich kurz auf die akuten Leukämien eingehen. Die Kombination des BCL2 Inhibitors Venetoclax (VEN) mit dem HMA Azacytidine bzw. Decitabine (DEC) gilt bereits bei den meisten älteren AML Patienten/-innen als Standard in der Erstlinientherapie. Das VEN + DEC Regime wurde nun auch bei jüngeren Patienten vs. einer Standardchemotherapie, dem sogenannten 3 + 7 Regime verglichen und es zeigte sich, dass insbesondere Patienten/-innen > 40 Jahre mit intermediärer oder ungünstiger genetischer Risikokonstellation von dem chemotherapiefreien Regime bei höheren MRD-Raten und geringerer Toxizität profitieren (5). Mit dem stetig wachsenden Wissen zu den pathogenetischen Prozessen der Leukämieentstehung halten auch molekular gezielte Therapien weiterhin Einzug in die Behandlung. So wurde mit Revumenib ein Inhibitor der Menin-Histon-Lysin-N-Methyltransferase 2A (KMT2A)-Interaktion bei Patienten/innen mit rezidivierender/refraktärer (R/R) KMT2A-veränderter (KMT2Ar) und Nukleophosmin-1-mutierter (NPM1m) akuter Leukämie untersucht (AUGMENT-101 Studie, 6) und zeigte bei guter Verträglichkeit erfreulich hohe Ansprechraten (MRD-Rate knapp 70%), sodass mit einer beschleunigten Zulassung für diese schwierig zu behandelnden Leukämie zu rechnen ist.

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

Prof. Dr. med. Christoph Renner

Literatur:

1. Peter Hillmen et al., Ibrutinib Plus Venetoclax with MRD-Directed Duration of Treatment Is Superior to FCR and Is a New Standard of Care for Previously Untreated CLL: Report of the Phase III UK NCRI FLAIR Study. Abstract 631.
2. Pieter Sonneveld et al., Phase 3 Randomized Study of Daratumumab (DARA) + Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) Versus Vrd Alone in Patients (Pts) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Who Are Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT): Primary Results of the Perseus Trial. Abstract LBA-1.
3. Sarah C. Rutherford et al., Nivolumab-AVD Is Better Tolerated and Improves Progression-Free Survival Compared to Bv-AVD in Older Patients (Aged ≥ 60 Years) with Advanced Stage Hodgkin Lymphoma Enrolled on SWOG S1826. Abstract 181.
4. Sanjal H. Desai et al., PD-1 Blockade before Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma: Results from a Multicenter Cohort. Abstract 182.
5. Jing Lu et al., Comparing the Efficacy and Safety of Venetoclax Combined with Decitabine Versus Conventional Chemotherapy As Induction Therapy for Young Adults with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia - Interim Analysis of a Multicenter, Randomized, Phase 2b Trial. Abstract 970.

YESCARTA®
Improves Overall
Survival in 2L R/R
DLBCL/HGBL¹

**YESCARTA® for patients with DLBCL
or HGBL after the 1st line of therapy^{#,2}**

POTENTIAL TO CURE. DELIVERED.¹



✓ **EXPERIENCE.
DELIVERED.**
More than 15'000 patients
treated worldwide*

✓ **MANUFACTURING.
DELIVERED.**
96–100% success rate in
clinical trials & RWD²⁻⁴

✓ **EFFICACY.
DELIVERED.**
The **ONLY** CAR T therapy
with statistically
significant OS benefit
in 2L DLBCL/HGBL¹

No. at risk													
YESCARTA®	180	170	147	125	114	108	100	100	96	67	29	14	1
SOC	179	163	121	106	91	88	85	81	73	51	19	7	0

2L: second line; DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma; HGBL: high-grade B-cell lymphoma; OS: overall survival; R/R: relapsed/refractory; RWD: real world data

YESCARTA® is used, among other indications, for the treatment of adult patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) or high-grade B-cell lymphoma (HGBL) that is refractory to first-line chemoimmunotherapy or that relapses within 12 months of first-line chemoimmunotherapy.

* Global commercial and clinical trial data in patients with R/R LBCL after ≥2 lines of systemic therapy and in patients with R/R FL after ≥2 lines of systemic therapy, and global clinical trial data in patients with LBCL that is primary refractory within 12 months of 1L, as of September 2023.

References: 1. Westin JR, et al. Survival with Axicabtagene Ciloleucel in Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2023;389(2):148–157. 2. Locke FL, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2022;386(7):640–654. 3. Neelapu SS, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2017;377:2531–2544. 4. Jacobson CA, et al. Axicabtagene ciloleucel in the Non-Trial Setting: Outcomes and Correlates of Response, Resistance, and Toxicity. J Clin Oncol. 2020 Sep 20;38(27):3095–3106. The referenced documents can be requested from Gilead Switzerland.

Abbreviated information for healthcare professionals YESCARTA®

COMP: Axicabtagene ciloleucel, dispersion for infusion. **IND:** YESCARTA® is indicated for the treatment of adult patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) or high-grade B-cell lymphoma (HGBL) that is refractory to first-line chemoimmunotherapy or that relapses within 12 months of first-line chemoimmunotherapy, relapsed or refractory (r/r) DLBCL or primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL) after two or more lines of systemic therapy and relapsed or refractory follicular lymphoma (FL) after three or more lines of systemic therapy. **POS:** Single infusion bag with 0.4–2×10⁸ anti-CD19 CAR T-cells in approx. 68mL for a target dose of 2×10⁶ anti-CD19 CAR T-cells per kg body weight. **CI:** Hypersensitivity to the active substance, any of the excipients or to any of those substances listed as contraindications in the prescribing information for fludarabine or cyclophosphamide. **PC:** Administration by qualified sites only. Refer to the prescribing information for grading and management guidance for cytokine release syndrome and neurological adverse reactions, also known as immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS). In immunosuppressed patients, including patients treated with YESCARTA®, life-threatening and fatal opportunistic infections including disseminated fungal infections and viral reactivation have been reported, therefore take into account in patients with neurological events. Serious and life-threatening infusion-related reactions such as anaphylaxis have been reported with YESCARTA®. **IA:** No studies. **Preg./br.f.:** During preparation for chemotherapy and for at least 6 months after the YESCARTA® infusion, use an effective method of contraception. Infusion of YESCARTA® not recommended for pregnant women. **UE (very common, ≥1/10):** Unspecified pathogen infections, viral infections, bacterial infections, febrile neutropenia, neutropenia, lymphopenia, leukopenia, anaemia, thrombocytopenia, cytokine release syndrome (CRS), immunoglobulins decreased, hyponatraemia, hypophosphataemia, hyperuricemia, appetite decreased, delirium, insomnia, encephalopathy, tremor, headache, dizziness, tachycardia, arrhythmia, hypotension, hypertension, cough, vomiting, diarrhoea, constipation, abdominal pain, nausea, transaminases increased, rash (including rash, application site rash, dermatitis, dermatitis allergic, dermatitis bullous, erythema, pruritus, rash erythematous, rash macular, rash maculo-papular, rash pruritic, rash pustular, Stevens-Johnson syndrome, urticaria), motor dysfunction, musculoskeletal pain, fever, oedema, fatigue, chills. **UE (common, <1/10, ≥1/100):** Fungal infections, coagulopathy, infusion-related reactions, hyperglycaemia, hypokalaemia, hypocalcaemia, hypoalbuminaemia, dehydration, weight decreased anxiety, affective disorder, ataxia, seizure, hemiparesis, neuropathy peripheral, myoclonus, cardiac failure, thrombosis, hypoxia, pleural effusion, pulmonary oedema, dyspnoea, rhinorrhoea (including allergic rhinitis), dysphagia, dry mouth, hyperbilirubinaemia, renal impairment, pain, visual impairment. **Dispensing category:** A. **MA:** Gilead Sciences Switzerland Sàrl, postal address: General-Guisan-Strasse 8, 6300 Zug. Complete prescribing information available at www.swissmedinfo.ch.

Pomalidomid als neuer Ansatz für die Behandlung von hereditärer hämorrhagischer Telangiektasie

Die hereditäre hämorrhagische Teleangiektasie (HHT) ist durch die Bildung von ausge dehnten Teleangiektasien und arteriovenösen Malformationen (AVM) in Schleimhäuten, Lunge, Gehirn und Leber gekennzeichnet. Die primäre klinische Manifestation ist eine rezidivierende, oft schwere Epistaxis, die häufig zu Eisenmangelanämie, Notaufnahmen, Krankenhausaufenthalten und verminderter Lebensqualität führt. Obwohl nicht-randomisierte und/oder nicht aussagekräftige Studien darauf hindeuten, dass systemisches Bevacizumab oder Thalidomid in der Behandlung der HHT wirksam sein könnten, gibt es laut den Studienautoren bisher keine zulassungsrelevanten Studien und somit auch keine von der FDA oder EMA zugelassenen Therapien.

Studiendesign

- ▶ PATH-HHT war eine vom NHLBI finanzierte, randomisierte, plazebokontrollierte klinische Studie, die an 13 Zentren in den USA durchgeführt wurde, um die Sicherheit und Wirksamkeit von Pomalidomid bei Blutungen bei HHT zu untersuchen. Pomalidomid wurde von Celgene und Bristol Myers Squibb zur Verfügung gestellt.
- ▶ Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten 6 Monate lang täglich 4 mg Pomalidomid oder ein entsprechendes Placebo. Bei Toxizität war eine Dosisreduktion möglich.

Baseline

- ▶ Insgesamt wurden 144 Patienten randomisiert und behandelt (95 mit Pomalidomid, 49 mit Placebo).
- ▶ Die Anzahl der vorzeitigen Studienabbrüche betrug bei Pomalidomid 25%: 14% UE, 11% Abbrüche, 1 nicht assoziierter Todesfall, verglichen mit Placebo (4% Abbrüche).
- ▶ In allen Gruppen gab es nach 12 Wochen 8% vorzeitige Studienabbrüche.
- ▶ Das mittlere Alter ($\pm$ SD) betrug 58,8 $\pm$ 12,2 Jahre.
- ▶ Der mittlere ESS zu Studienbeginn betrug 5,0 $\pm$ 1,5 (4,9 Pomalidomid, 5,2 Placebo), was einer mittelschweren bis schweren Epistaxis entspricht.

Behandlungsergebnisse

- ▶ Nach 24 Wochen verringerte sich der ESS bei den mit Pomalidomid behandelten Patienten um einen Mittelwert [95 % CI] von -1,84 [-2,24, -1,44] und in der Placebogruppe um -0,89 [-1,39, -0,39] (Mittelwertdifferenz -0,95 [-1,58, -0,32], $p = 0,003$) (vgl. Abbildung, Panel A im Originalabstract).
- ▶ Der Unterschied zwischen den Gruppen war nach 12 Wochen signifikant (mittlere Differenz -0,52, 95 % CI [-1,04, -0,01], $p = 0,045$).
- ▶ Auch der HHT-spezifische QOL-Score, der von 0 bis 16 reicht, wobei höhere Werte mehr Einschränkungen anzeigen, nahm nach 24 Wochen in der Pomalidomid-Gruppe stärker ab (mittlerer Wert -2,6, 95 % KI [-3,3, -1,9]) als in der Placebo-Gruppe (mittlerer Wert -1,2, 95 % KI [-2,1, -0,3], $p = 0,015$) (Abbildung, Feld B).

Fazit

Die PATH-HHT-Studie ist laut den Studienautoren die größte und erste ausreichend aussagekräftige randomisierte Studie zur systemischen Therapie der HHT. Die Studie zeigte eine signifikante und klinisch hoch relevante Reduktion der Epistaxis bei den mit Pomalidomid behandelten Patienten sowie eine Verbesserung des HHT-spezifischen QOL-Scores. Pomalidomid könnte einen neuen Ansatz für die Behandlung von HHT darstellen. Da das Plasma der Patienten in dieser Studie vor und nach der Behandlung gesammelt wurde, könnten weitere Studien Biomarker identifizieren, die das Ansprechen auf Pomalidomid vorhersagen.

▼TF

Hanny Al-Samkari, Raj S. Kasthuri, Vivek Iyer, et al. PATH-HHT, a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Demonstrates That Pomalidomide Reduces Epistaxis and Improves Quality of Life. LBA-3 - Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023.

Haploidentische BMT mit PTCy als geeignete und verträgliche kurative Therapie für Erwachsene mit SCD und schweren Endorgantoxizitäten

Die allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation hat laut den Studienautoren das Potenzial, die Sichelzellanämie (SCD) zu heilen. Sie präsentieren die Ergebnisse einer multizentrischen, einarmigen, prospektiven klinischen Phase-II-Studie des Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) 1507 (NCT03263559) zur haploidentischen BMT mit PTCy zur Abschätzung des 2-Jahres-Überlebens bei Erwachsenen mit schwerer SCD. Die pädiatrischen Daten sind in der Datenpräsentation nicht enthalten und werden in 2 Jahren verfügbar sein.

Studiendesign

- ▶ In die Studie eingeschlossen wurden SCD-Patienten im Alter von 15,00 bis 45,99 Jahren mit vorangegangenen Schlaganfall, rezidivierendem ACS oder Schmerzen, chronischem Transfusionsregime oder einer Trikuspidalklappen-Regurgitationsgeschwindigkeit (TRJV) $\geq 2,7$ m/sec.
- ▶ Die Teilnehmer mussten einen HLA-haploidentischen Verwandten ersten Grades als Spender haben, der bereit und in der Lage war, Knochenmark zu spenden.

Baseline

- ▶ Insgesamt wurden 42 (78%) Patienten transplantiert (Durchschnittsalter 22,8 Jahre)
- ▶ 10 Teilnehmer begannen mit der HU, gingen aber nicht zur BMT über, und 2 Teilnehmer begannen weder mit der HU noch mit der BMT. Die Gründe waren Probleme mit dem Spender (n=4), Rücknahme der Einwilligung (n=2), Versicherungsschutz (n=2), Tod (n=1) und andere Gründe (n=3).
- ▶ 47/54 (87%) der Teilnehmer hatten eine Hämoglobin-SS-Erkrankung, 40/54 (74,1%) hatten zu Studienbeginn einen Lansky/Karnofsky-Score von 90-100 und 41/54 (75,9%) einen HLA-Match-Score von 4/8.
- ▶ Die häufigsten Indikationen für eine Transplantation waren rezidivierende vasookklusive Schmerzepisoden (38,9 %), akutes Thoraxsyndrom (16,8 %), offener Schlaganfall (16,7 %).
- ▶ Nur 13 (31%) Teilnehmer erreichten die vorgesehene Dosis von 30 mg/kg/Tag für die HU-Präkonditionierung.

Behandlungsergebnisse

- ▶ Die geschätzte 2-Jahres-Überlebensrate betrug 88 % (95 % CI: 73,5 %, 94,8 %); bis auf ein qualifizierendes Ereignis traten alle innerhalb von 12 Monaten auf.
- ▶ Das 2-Jahres-Gesamtüberleben (OS) nach HU betrug 93,0 % (95 % KI: 79,8 %, 97,7 %) und das 2-Jahres-OS nach Transplantation 95,0 % (95 % KI: 81,5 %, 98,7 %);
- ▶ 2 (4,8 %) Teilnehmer erlitten ein primäres Transplantatversagen und 1 (2,4 %) ein sekundäres Transplantatversagen vor Tag +100.
- ▶ Die kumulative Inzidenz von akuter GVHD Grad II-IV an Tag 100 betrug 26,2 % (95 % CI: 14,0 %, 40,2 %) und von akuter GVHD Grad III-IV an Tag 100 betrug 4,8 % (95 % CI: 0,9 %, 14,4 %).
- ▶ Im ersten Jahr nach BMT gab es zwei Todesfälle (1 -Organversagen; 1-ARDS), im zweiten Jahr keinen.
- ▶ 33 (78,6%) Teilnehmer berichteten über mindestens eine Rehospitalisierung nach BMT, hauptsächlich aufgrund einer bakteriellen Infektion (n=41) oder einer viralen Reaktivierung (n=36).

Fazit

Diese multizentrische Phase-II-Studie zur haploidentischen BMT mit reduzierter Intensität bei Erwachsenen mit SCD zeigt laut den Studienautoren eine anhaltende Spendertransplantation nach 2 Jahren mit geringer Mortalität. Die 2-Jahres-EFS und das OS sind vergleichbar mit denen nach myeloablativer BMT bei SCD. Diese Ergebnisse unterstützen die haploidentische BMT mit PTCy als geeignete und verträgliche kurative Therapie für Erwachsene mit SCD und schweren Endorgantoxizitäten wie Schlaganfall und pulmonaler Hypertonie, einer Population, die normalerweise von der Teilnahme an myeloablativen Gentherapie- und Geneditierungsstudien ausgeschlossen ist.

▼TF

Adetola A. Kassim, Mark C. Walters, Mary Eapen, et al. Reduced Intensity Haploidentical Bone Marrow Transplantation in Adults with Severe Sickle Cell Disease: BMT CTN 1507. LBA-4 - Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023.



Identifizierung kausaler Keimbahnvarianten hat unmittelbare klinische Auswirkungen auf die Betreuung von Patienten und Familien

Das Wissen über die erblichen und sporadischen Ursachen von hämatologischen Malignomen (HM) und Knochenmarkversagen (BMF) ist laut den Studienautoren immer noch lückenhaft und verhindert eine optimale Diagnose, Krankheitsüberwachung und Behandlung. Sie berichten über die Entdeckung von ERG als neues Prädispositionsgen für BMF und HM. ERG ist ein bekanntes Onkogen, das typischerweise über Genfusionen zu einer dysregulierten Überexpression von ERG in hämatologischen und soliden Tumoren führt. Sie identifizierten eine Keimbahnvariante der ERG ETS-Domäne p.Y373C, die bei einer Mutter (27 Jahre) zu AML und dann zu therapieinduziertem MDS (35 Jahre) führte, sowie bei ihren beiden Söhnen, und die alle drei jeweils eine Thrombozytopenie entwickelten. Alle drei zeigten einen kopienneutralen Verlust der Heterozygotie des gesamten Chromosoms 21q oder eines Teils davon, einschließlich des ERG-Lokus, wobei der älteste Sohn mindestens zwei somatische genetische Rettungsereignisse (SGR) aufwies. Die Möglichkeit kausaler RUNX1-Varianten wurde ausgeschlossen, da das kleinste somatische cn-

LOH-Ereignis innerhalb des RUNX1-Gens begann, aber nicht die RUNT-Domäne umfasste, in der die meisten pathogenen Missense-Varianten liegen. ERG ist ein stark reduziertes Gen (LOEUF <0,33), das für die definitive Hämatopoese, die Funktion adulter hämatopoetischer Stammzellen (HSC) und die Thrombozytenerhaltung von entscheidender Bedeutung ist. Eine identische heterozygote Keimbahnvariante (p.Y343C) im nächsten homologen ERG-Gen, FLI1, verursacht die Blutungsstörung vom Plättchentyp 21 (BDPLT21, OMIM #617443).

Fazit: Die Identifizierung kausaler Keimbahnvarianten von ERG, wie sie in dieser Studie beschrieben wurden, hat unmittelbare klinische Auswirkungen auf die Betreuung von Patienten und Familien, einschließlich Diagnose, Beratung, Überwachung und Behandlungsstrategien, wie die Auswahl von Knochenmarktransplantat Spendern und das Potenzial für zielgerichtete Therapien, einschließlich Gen- und Zelltherapie.

▼TF

Hamish S Scott, Jiarna Zerella, Claire Homan, et al.
ERG Is a New Predisposition Gene for Bone Marrow Failure and Hematological Malignancy. LBA-6 - Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023.

ZUGELASSEN UND VERBÜRTET



CHALLENGE EXPECTATIONS

Tiefes und anhaltendes Ansprechen beim rMM^{1,2}



Einzig zugelassene CAR-T-Zelltherapie beim rMM mit RWD > 1 Jahr in der Schweiz^{2,3}



8 von 10 Patientinnen und Patienten sprechen an^{4,1,1}



Gut kontrollierbares Sicherheitsprofil¹⁻¹

rMM: reifungsarrestiertes myeloisches Myeloid Neoplasie (WHO-Klassifikation)

¹Studienautorin: Cameron Hunter, Wei Cheng, Stephanie Halene, et al. Feasibility, Safety and Predictors of Outcomes of Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Discharged early after Intensive Induction Therapy. Abstract 589 - Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023.

²Studienautorin: Cameron Hunter, Wei Cheng, Stephanie Halene, et al. Feasibility, Safety and Predictors of Outcomes of Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Discharged early after Intensive Induction Therapy. Abstract 589 - Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023.

³Studienautorin: Cameron Hunter, Wei Cheng, Stephanie Halene, et al. Feasibility, Safety and Predictors of Outcomes of Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Discharged early after Intensive Induction Therapy. Abstract 589 - Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023.

Frühe Entlassung sicher

Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), die eine intensive Induktionstherapie erhalten, werden in der Regel laut den Studienautoren so lange stationär behandelt, bis die absolute Neutrophilenzahl (ANC) >0,5 x 10³/L ist. Obwohl eine kleine Anzahl von Zentren über die Entlassung von Patientinnen und Patienten mit einer ANC <0,5 x 10³/L im Rahmen eines "frühen" Entlassungsprogramms (EDP) nach der intensiven Induktionstherapie berichtet hat, ist wenig über die Sicherheit und die Ergebnisse dieser Patienten bekannt. Über die Sicherheit und die Ergebnisse dieser Patientengruppe, einschließlich der Raten und Prädiktoren von Komplikationen nach früher Entlassung (DC) (z.B. febrile Neutropenie (FN), mikrobiologisch nachgewiesene Infektionen) sowie der Früh- und Langzeitergebnisse, ist wenig bekannt. Sie wollten ihre Erfahrungen mit der EDP beschreiben und Prädiktoren für unterschiedliche Ergebnisse identifizieren.

Studiendesign

►Die Autoren führten eine retrospektive Studie bei Patienten mit neu diagnostizierter AML durch, die zwischen Dezember 2014 und Januar 2023 zur intensiven Induktion am Yale Cancer Center (YCC) aufgenommen wurden. Wiederaufgenommene Patienten wurden ausgeschlossen.
►Die Patienten kamen für die EDP in Frage, wenn sie: 1) seit 7 Tagen afebril waren, 2) keine parenteralen Therapien benötigten, 3) weniger als einmal täglich Transfusionsunterstützung benötigten, 4) in einem Umkreis von 60 Minuten um das YCC mit "durchschnittlichem" Verkehrsaufkommen wohnten und 5) eine engagierte Pflegeperson hatten, die 24 Stunden am Tag zur Verfügung stand und einen zuverlässigen Transport zur/von der Klinik gewährleistete.

Fazit: Die Studie zeigt laut den Studienautoren, dass Patienten, die wegen einer neu diagnostizierten AML intensiv behandelt werden und mehrere Kriterien erfüllen, vor der Erholung der Blutkörperchen sicher mit früher Entlassung behandelt werden können, ohne dass sich dies nachteilig auf die frühe Mortalität oder das OS auswirkt. EDP-Patienten verbrachten im Vergleich zu Patienten, die keine EDP erhielten, bis zu einer Woche länger außerhalb des Krankenhauses.

▼TF

Cameron Hunter, Wei Cheng, Stephanie Halene, et al.
Feasibility, Safety and Predictors of Outcomes of Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia Discharged early after Intensive Induction Therapy. Abstract 589 - Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023.

Daten unterstützen liso-cel als potenzielle neue Behandlungsoption für Patienten mit 2L R/R FL mit hohem Risiko für Therapieversagen

Bisher wurden laut den Studienautoren keine Ergebnisse zur CD19-gerichteten CAR-T-Zelltherapie bei Patienten mit R/R follikulärem Lymphom (FL) in der Zweitlinientherapie (2L) mit Hochrisikomerkmale wie Krankheitsprogression innerhalb von 24 Monaten (POD24) nach Diagnosestellung oder doppelte Refraktärität gegenüber Anti-CD20-Antikörpern plus Alkylantien berichtet. TRANSCEND FL (NCT04245839), eine globale, offene, einarmige Multicohorten-Zulassungsstudie der Phase 2, untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie Lisocabtagene Maraleucel (Liso-Cel) bei Patienten mit indolentem NHL in der Zweitlinie oder später (2L+). Hier berichten die Autoren über die Ergebnisse der primären Analyse in der Kohorte der Patienten mit 2L Hochrisiko-R/R-FL.

Studiendesign

- Die für die 2L R/R FL-Kohorte in Frage kommenden Patienten hatten vor Studieneinschluss ein bioptisch gesichertes FL und mussten einen POD24 mit Therapie ≤ 6 Monate nach Erstdiagnose des FL und/oder eine hohe Tumormasse gemäß den Kriterien der modifizierten Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires (mGELF) aufweisen.
- Alle Patienten hatten zuvor eine systemische Kombinationstherapie mit einem Anti-CD20-Antikörper und einem Alkylant erhalten.
- Die geeigneten Patienten erhielten Liso-Cel (100×10^6 CAR+ T-Zellen) nach einer lymphozytendepletierenden Chemotherapie (LDC).
- Eine Überbrückungstherapie war erlaubt, wenn vor der LDC eine PET-positive Erkrankung bestätigt wurde.

Baseline

- Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (27.01.2023) hatten 23 von 25 leukapheretisch behandelten Patienten Liso-Cel erhalten und waren hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit gemäß IRC auswertbar; 1 Patient hatte ein nicht konformes Produkt erhalten und 1 Patient hatte nach einer Bridging-Therapie eine CR erreicht und erfüllte nicht mehr die Zulassungskriterien.
- Das Durchschnittsalter (Spanne) betrug 53 Jahre (34-69 Jahre), 74% hatten ein Krankheitsstadium III/IV und 35% waren Hochrisikopatienten gemäß FL International Prognostic Index (FLIPI).
- 65% der Patienten hatten einen POD24 bei Beginn der Erstlinien-Chemoimmuntherapie (52% hatten einen POD24 bei Diagnosestellung),
- 70% erfüllten die mGELF-Kriterien (nur mGELF, 48%; mGELF und POD24 bei Diagnosestellung, 22%) und 48% waren doppelt refraktär gegen Anti-CD20-Antikörper plus Alkylantien.

Behandlungsergebnisse

- Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 18,1 Monate (1,0-26,8).
- Die ORR- und CR-Rate unter den Patienten mit Wirksamkeitsnachweis betrug jeweils 95,7% (95% CI, 78,1-99,9; 1-seitiges $P < 0,0001$; Tabelle).
- Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16,8 Monaten bzw. 17,8 Monaten wurden das mediane DOR und PFS nicht erreicht; das 12-Monats-DOR und -PFS betrug 89,8% bzw. 91,3%.

Fazit: Dies ist laut den Studienautoren der erste Bericht über Ergebnisse bei 2L Hochrisiko-R/R FL mit CD19-gerichteter CAR-T-Zelltherapie. In dieser Population erzielte liso-cel sehr hohe CR-Raten (22 von 23 Patienten), tiefe und anhaltende Remissionen mit kontinuierlichem Follow-up und ein günstiges Sicherheitsprofil mit niedrigen Raten von schweren (≥ 3) CRS, NEs und anhaltender Zytopenie sowie keine schweren Infektionen. Diese Daten unterstützen liso-cel als potenzielle neue Behandlungsoption für Patienten mit 2L R/R FL, die ein hohes Risiko für ein Therapieversagen aufweisen.

▼TF

Franck Morschhauser, Saurabh Dahiya, Maria Lia Palomba, et al. TRANSCEND FL: Phase 2 Study Primary Analysis of Lisocabtagene Maraleucel as Second-Line Therapy in Patients with High-Risk Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma. Abstract 602 - Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023.

Mosunetuzumab: Kontrollierbares Sicherheitsprofil und vielversprechende Wirksamkeit

Zytotoxische Chemotherapie in Kombination mit Anti-CD20-Antikörpern ist laut den Studienautoren die derzeitige Standardtherapie für Patienten mit neu diagnostiziertem hochgradigem FL. Dieser Ansatz ist zwar wirksam, wird jedoch durch Toxizitäten wie Infektionen und Zweitkarzinome beeinträchtigt, und bei bis zu 20 % der Patienten kommt es innerhalb von zwei Jahren zu einer Progression mit schlechten Behandlungsergebnissen. Der intravenös verabreichte bispezifische CD20xCD3-Antikörper Mosunetuzumab (mosun) wurde kürzlich aufgrund bemerkenswerter Wirksamkeitsdaten für die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem FL zugelassen. Darüber hinaus erwies sich SC mosun als ebenso wirksam und möglicherweise besser verträglich als die intravenöse Formulierung, während die Verabreichung effizienter und bequemer ist. Die Autoren stellen hier die ersten Ergebnisse einer multizentrischen Phase-2-Studie mit SC mosun bei 43 Patienten mit unbehandeltem, hochgradigem FL vor.

Studiendesign

- Hauptkriterien für die Teilnahme an der Studie waren: Alter ≥ 18 Jahre, therapiebedürftiges FL im Stadium 2-4 nach GELF-Kriterien, Eignung für Chemoimmuntherapie, ausreichende Knochenmark- und Organfunktion.
- SC mosun wurde in einer Dosis von 5 mg an D1 und 45 mg an D8 und D15 von C1 sowie 45 mg an D1 in jedem folgenden 21-tägigen Zyklus verabreicht.
- Die Prämedikation bestand aus Dexamethason, Diphenhydramin und Paracetamol vor jeder mosun-Dosis während C1 und an C2D1, wenn ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) während C1 auftrat.
- Probanden mit ≥ 3 CRS-Risikofaktoren (Stadium 3-4, ausgedehnte Erkrankung, Beteiligung des Knochenmarks (BM), erhöhte LDH) erhielten Dexamethason 10 mg für 3 Tage mit jeder mosun-Dosis in C1 und C2.
- Die Behandlung dauerte 8 Zyklen bei Patienten mit komplettem Ansprechen (CR) und bis zu 17 Zyklen bei Patienten mit partiellem Ansprechen.

Baseline

- Das mediane Alter betrug 55 Jahre (Spanne 26-77), 40% der Patienten hatten eine ausgedehnte Erkrankung (≥ 7 cm), 25% hatten Grad 3A FL und 27% einen FLIPI-Score ≥ 3 .
- Die mediane SUVmax betrug 11,5 (Spanne 3,7-41,1).

Behandlungsergebnisse

- Bei 26 Patienten konnte ein Ansprechen festgestellt werden (1 Patient hatte gleichzeitig ein Neoplasma bei der ersten Beurteilung des Ansprechens, 1 Patient hatte ein unklares Ansprechen (IR)3 nach den LYRIC-Kriterien und 15 Patienten müssen noch beurteilt werden).
- Die beste Gesamtansprechrate betrug 96% und die CR-Rate 81%. Alle 22 CRs wurden bei der ersten Beurteilung des Ansprechens beobachtet.
- Ähnliche Ansprechraten wurden in Untergruppen mit höherem Risiko beobachtet, einschließlich Patienten mit Hochrisiko-FLIPI (Abbildung), Grad 3A FL (ORR 100 %, CR 75 %), massiver Erkrankung (ORR 100 %, CR 82 %) oder SUVmax ≥ 13 (ORR 83 %, CR 83 %).
- Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,0 Monaten für ansprechende Patienten trat bei 2 Patienten eine Progression auf, einer mit CD20-negativem FL am Ende der Therapie, der andere mit DLBCL, der 6 Wochen nach Therapiebeginn in einem linken axillären Lymphknoten mit SUV 41 diagnostiziert wurde und zuvor nicht biopsiert worden war.

Fazit: SC Mosunetuzumab zeigte laut den Studienautoren ein kontrollierbares Sicherheitsprofil und eine vielversprechende Wirksamkeit bei Patienten mit neu diagnostiziertem hochgradigen FL, einschließlich Patienten mit hohem Krankheitsrisiko. Zur Beurteilung der Dauerhaftigkeit des Ansprechens sind weitere Nachuntersuchungen erforderlich. Die Patientenrekrutierung wird fortgesetzt und aktualisierte Daten werden vorgelegt.

▼TF

Lorenzo Falchi, Michelle Okwali, Paola Ghione, et al. Subcutaneous (SC) Mosunetuzumab (mosun) As First-Line Therapy for Patients (pts) with High Tumor-Burden Follicular Lymphoma (FL): First Results of a Multicenter Phase 2 Study. Abstract 604 - Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023.

Verwendung empfindlichster ctDNA-MRD-Assays wird Wirksamkeit von MRD-gesteuerten Therapiestrategien und MRD als Surrogatendpunkt in zukünftigen Studien maximieren

Die Bestimmung der zirkulierenden Tumor-DNA (ctDNA) ist laut den Studienautoren ein wirksames Mittel zur Überwachung und Risikostratifizierung des diffusen großzelligen B-Zell-Lymphoms (DLBCL) und von prognostischem Nutzen während der Erstlinientherapie (1L). DLBCL-ctDNA-Assays unterscheiden sich in ihrer analytischen Sensitivität oder Nachweisgrenze (LOD), die von einem Teil pro tausend bis zu weniger als einem Teil pro Million (1 in 10^{-6}) reicht. Da in DLBCL-Studien unterschiedliche Assays und Zeitpunkte untersucht werden, bleibt die Beziehung zwischen analytischer und klinischer Sensitivität für die Ergebnisvorhersage unklar. Die Autoren untersuchten die prognostische Aussagekraft von ctDNA bei verschiedenen LODs und verwendeten Modellierungsstrategien, um die Effektivität von Assays zum Nachweis der minimalen Resterkrankung (MRD) vorherzusagen.

Fazit: Bei Verwendung eines hochsensitiven Assays sagt die MRD-Bestimmung zu späteren Zeitpunkten das PFS besser voraus als zu früheren Zeitpunkten. Während die technische LOD keinen Einfluss auf die Beurteilung der Krankheitslast vor der Therapie hat, verbessert die Verwendung empfindlicherer Assays während und nach der Therapie die Erkennung der Krankheit und die Vorhersage des Ergebnisses. Die Verwendung der empfindlichsten ctDNA-MRD-Assays in der Therapie des 1L-DLBCL wird laut den Studienautoren die Wirksamkeit von MRD-gesteuerten Therapiestrategien und die MRD als Surrogatendpunkt in zukünftigen Studien maximieren.

▼TF

Jordan Goldstein, Won Seog Kim, Sang Eun Yoon, et al. Optimizing Circulating Tumor DNA Limits of Detection for DLBCL during First Line Therapy. Abstract 187- Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023.

Hervorragende Ergebnisse in einer heterogenen Patientengruppe

Es besteht nach wie vor ein Bedarf an Therapien, die Rückfälle bei ALL im Kindesalter und bei rezidivierender ALL (Hochrisikogruppen) zu minimieren und Langzeitkomplikationen verhindern. Darum haben die Autoren die bundesweite klinische Studie ALL-B12 durchgeführt, die sich an neu diagnostizierte B-Vorläufer-ALL-Patienten im Alter von 1-18 Jahren richtet.

Studiendesign:

- Patienten mit NCI-SR und NCI-HR wurden der Standard-Risikogruppe (SR) bzw. der intermediären Risikogruppe (IR) zugeordnet.
- Patienten mit schlechtem Ansprechen auf Steroide und Patienten mit genomischen Hochrisikoanomalien wurden der Hochrisikogruppe (HR) zugeordnet.

- Das Behandlungsschema umfasste eine Remissionsinduktion mit 4 Medikamenten, eine frühe Konsolidierung, eine Intensivierung mit HD-MTX, eine Reinduktion & eine Erhaltungstherapie.
- Die Anthrazykline in der Induktion wurde bei den SR-Patienten reduziert und die frühe Konsolidierung mit L-ASP für einen Teil (randomisiert) der IR & die gesamte HR intensiviert.
- Als ZNS3 klassifizierte Patienten wurden als Hochrisikopatienten behandelt und erhielten eine kraniale Bestrahlung von 12 Gy; in den Nicht-ZNS3-Gruppen wurde eine prophylaktische kraniale Bestrahlung vermieden.
- Die allogene hämatopoetische Zelltransplantation (allo-HCT) während der ersten Remission war auf Patienten der Hochrisikogruppe mit spezifischen genomischen Anomalien (z.B. hypodiploid <44 und TCF3-HLF) und einer Rest-MRD über 10⁻³ am Ende der frühen Konsolidierung beschränkt.
- Die Autoren evaluierten die Wirksamkeit der Intensivierung mit VCR/DEX-Impulsen für die SR, die Wirkung der L-ASP-Intensivierung für die IR und verglichen die Blockbehandlung und HD-MTX intensiviert mit VCR und L-ASP (HD-MTX/VL) für die HR.

Behandlungsergebnisse:

- Insgesamt wurden 1.936 Patienten eingeschlossen, von denen 1.804 nach Ausschluss der BCR-ABL1-positiven Patienten eine Behandlung gemäß Protokoll erhielten.
- Remission am Ende der frühen Konsolidierung: 98,9%.
- Die 5-Jahres-Gesamtwahrscheinlichkeit für EFS und OS betrug 85,2% (95%CI 83,5-86,8%) bzw. 94,3% (95%CI 93,1-95,3%).
- Nur 1,7% der Patienten erhielten eine Allo-HCT während der ersten Remission.
- Die Gesamtrezidivrate lag bei 13,2%, die ZNS-Rezidivrate bei 1,9%.
- Von den Patienten, die den Risikogruppen zugeordnet wurden, waren 1.107 (62,7%) in der SR, 459 (26,0%) in der IR und 200 (11,3%) in der HR.
- Die 5-Jahres-EFS für die SR betrug 89,9%. Die EFS-Raten nach Randomisierung betrugen 90,7% bzw. 90,1% für Patienten mit bzw. ohne VCR/DEX-Intensivierung, was auf nahezu identische Überlebenskurven hindeutet (p = 0,73).
- Das EFS für IR betrug 79,7%, aber es wurde erwartet, dass die L-ASP-Intensivierung wirksam sein würde.
- EFS für die Gruppen mit und ohne ASP-Intensivierung: 82,1 % bzw. 77,9 % (p = 0,31).
- Die EFS für die HR betrug 75,5%, wobei sich die Überlebenskurven für die Blockbehandlung (75,7%) und HD-MTX/VL (74,2%) überschneiden (p = 0,92).
- Die MRD-Dynamik war mit der Prognose assoziiert und eine frühe Konsolidierungstherapie, verstärkt durch ASP, führte zu einer besseren MRD-Clearance.

Fazit: In der Studie konnten die Autoren bundesweit hervorragende Ergebnisse in einer heterogenen Patientengruppe beobachten. Unter Verwendung der Stratifizierungskriterien des NCI konnte eine signifikante Anzahl von Patienten in die SR eingeordnet werden. Durch die Einführung von L-ASP während der frühen Konsolidierung konnte die Anzahl der MRD-positiven Patienten reduziert werden, was wiederum die Anzahl der Patienten, die eine Allo-HCT benötigten, verringerte. Diese strategische Anpassung der Behandlungintensität ergab sowohl hohe EFS-Raten als auch eine niedrige NRM.

TF

Motohiro Kato, MD1, Yasuhiro Okamoto, MD, PhD2, Toshihiko Imamura, et al. A Nationwide Clinical Trial ALL-B12: An Optimized Therapy for Pediatric B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia with Excellent Overall Survival and Minimal Non-Relapse Mortality: A Report from the Japan Childrens Cancer Group. Abstract 519 - Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023.

Jaypirca™
pirtobrutinib

**JETZT IN MCL
ZUGELASSEN¹**

REIGNITE
THE PATH
FORWARD

Jaypirca™ ist der erste und einzige reversible BTK-Inhibitor, der nach vorangegangener kovalenter BTK-Inhibition das Therapieansprechen wiederherstellen kann^{1,2}

BTK = Bruton-Tyrosinkinase; MCL = Mantelzell-Lymphom.

Referenzen: 1. Jaypirca™ Fachinformation. www.swissmedinfo.ch. 2. Mato AR, Shah NN, Jurczak W, et al. Pirtobrutinib in relapsed or refractory B-cell malignancies (BRUIN): a phase 1/2 study. Lancet. 2021;397(10277):892-901.

Fachpersonen können die Referenzen beim Unternehmen jederzeit anfordern.

Jaypirca™ (Pirtobrutinib): Filmtabletten. I: Jaypirca ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzelllymphom (MCL), die zuvor mindestens zwei Linien systemische Behandlungen erhalten haben, einschliesslich einem anti-CD20-Antikörper und einem Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor, und wenn wenn die Patienten für eine CAR-T Therapie nicht geeignet sind (siehe «Klinische Wirksamkeit»). **D/A:** Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg Pirtobrutinib einmal täglich. **KI:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe, die in der Rubrik «Zusammensetzung» aufgeführt sind. **W/V:** Infektionen, Tumorlysesyndrom, Hämorrhagien, Zytopenien, Vorhofflimmern/-flattern Sekundäre Primärmalignome, Embryofetale Toxizität. **IA:** Cytochrom P450 (CYP)-Enzyme: In vitro hemmt Pirtobrutinib CYP2C8, CYP2C9, CYP3A, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19 und CYP2D6. In vitro induziert Pirtobrutinib CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6 und CYP2C19. Transporter-Systeme: In vitro hemmt Pirtobrutinib P-gp und BCRP, jedoch nicht OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1 oder MATE2-K. Metabolisierende Enzyme: In vitro ist Pirtobrutinib ein Substrat von CYP3A4, UGT1A8 und UGT1A9. Transporter-Systeme: In vitro ist Pirtobrutinib ein Substrat von P-gp und BCRP, jedoch nicht von OCT1, OATP1B1, OATP1B3 oder BSEP. Pirtobrutinib ist kein Substrat der hepatischen Transporter. **Sch/S:** Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und für mindestens 1 Woche nach der letzten Anwendung von Pirtobrutinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Jaypirca sollte während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden. Aufgrund der Möglichkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen beim gestillten Kind sind Frauen darauf hinzuweisen, während der Behandlung mit Jaypirca und bis eine Woche nach der letzten Anwendung nicht zu stillen. **UAW:** Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Lymphozytose, verminderte Lymphozytenzahl, verändertes Sehen, Vorhofflimmern, Vorhofflattern, Diarrhö, Übelkeit, Bauchschmerzen, AST erhöht, ALT erhöht, Lipase erhöht, Fatigue, Pyrexie, Ödeme, COVID-19, Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Harnwegsinfektion, Sepsis, Prellung, Arthralgie, sekundäre Primärmalignome, Kopfschmerzen, periphere Neuropathie, Schwindel, Hämaturie, erhöhte Kreatinin-Werte im Blut, Epistaxis, Hautausschlag, Petechien, Hämatom, Blutungen, Calcium erniedrigt, Kalium erniedrigt, Natrium erniedrigt, alkalische Phosphatase erhöht, Kalium erhöht, Tumorlysesyndrom. **P:** Jaypirca 50 mg: 30 Filmtabletten, Jaypirca 100 mg: 30, 60 Filmtabletten. Abgabekategorie A. Weitere Informationen finden Sie unter www.swissmedinfo.ch. Eli Lilly (Suisse) SA, Ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE). V08-2023.

PP-PT-CH-0029/12.2023

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Fachinformation/Patienteninformation Jaypirca™ auf www.swissmedinfo.ch.



Kombination Ibr+Ven mit statistisch signifikanter Verbesserung des PFS im Vergleich zu Ibr+Pbo bei Patienten mit R/R MCL

Ibrutinib (Ibr) ist ein einmal täglich zu verabreichender Bruton-Tyrosinkinase (BTK)-Inhibitor, der laut den Studienautoren in mehreren Regionen für Patienten mit Mantelzell-Lymphom (MCL) nach ≥ 1 vorangegangener Therapie zugelassen ist. Venetoclax (Ven) ist ein BCL-2-Inhibitor, der in den USA für Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie und zuvor unbehandelter akuter myeloischer Leukämie zugelassen ist. Hier berichten die Autoren über die primären Analyseergebnisse der multinationalen, randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studie SYMPATICO (NCT03112174) zum Vergleich von Ibr+Ven vs. Ibr+Placebo (Pbo) bei Patienten mit rezidiertem/refraktärem (R/R) MCL.

Studiendesign

- Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit rezidiertem/refraktärem MCL nach 1-5 vorausgegangenen Therapien wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder orales Ibr in einer Dosierung von 560 mg einmal täglich in Kombination mit oralem Ven (Standardaufdosierung über 5 Wochen auf eine Zieldosis von 400 mg einmal täglich) oder Pbo für 2 Jahre, gefolgt von Ibr als Monotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung (Progression) oder inakzeptabler Toxizität.

Behandlungsergebnisse

- Insgesamt wurden 267 Patienten eingeschlossen, die randomisiert entweder Ibr+Ven (n=134) oder Ibr+Pbo (n=133) erhielten.
- Das Durchschnittsalter betrug 68 Jahre. 96% der Patienten hatten einen ECOG-PS von 0-1, 17% hatten ≥ 3 vorangegangene Therapielinien und 22% hatten ein erhöhtes Risiko für TLS.
- Zu Studienbeginn waren die Patienten in den Armen Ibr+Ven vs. Ibr+Pbo im Median 69 vs. 67 Jahre alt, hatten einen vereinfachten MCL International Prognostic Index Score mit hohem Risiko (38% vs. 31%),
- eine ausgedehnte Erkrankung (≥ 5 cm) (46% vs. 40%), einen Knochenmarkbefall (40% vs. 40%), und ein erhöhtes Risiko für TLS. 40%), Knochenmarkbeteiligung (46% vs. 41%), Splenomegalie (31% vs. 25%) und TP53-Mutation (30% vs. 28%);

Behandlungsergebnisse

- Bei einer medianen Studiendauer von 51,2 Monaten war das mediane PFS nach INV-Score mit Ibr+Ven signifikant länger als mit Ibr+Pbo (31,9 vs. 22,1 Monate), mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,65 (95% CI, 0,47-0,88; stratifizierter Log-Rank $P=0,0052$).
- Die PFS-Raten nach 24 Monaten betrugen 57% bzw. 45% für Ibr+Ven und Ibr+Pbo.
- Der PFS-Vorteil von Ibr+Ven gegenüber Ibr+Pbo war in allen vordefinierten Untergruppen konsistent, einschließlich derer mit blastoider Variante oder TP53-mutiertem MCL.
- Ibr+Ven verbesserte signifikant die CR-Rate (54% vs. 32%) und die TTNT (median nicht erreicht [NR] vs. 35,4 Monate); beim aktuellen medianen Follow-up von 51,2 Monaten betrug das mediane OS 44,9 Monate mit Ibr+Ven vs. 38,6 Monate mit Ibr+Pbo (HR 0,85 [95% CI, 0,62-1,19]).
- Die mediane Behandlungsdauer betrug 22,2 Monate im Ibr+Ven-Arm und 17,7 Monate im Ibr+Pbo-Arm; zum Zeitpunkt der Analyse wurden 30% der Patienten im Ibr+Ven-Arm und 20% der Patienten im Ibr+Pbo-Arm weiterhin mit Ibr als Monotherapie behandelt.

Fazit

Die Kombination Ibr+Ven zeigte laut den Studienautoren eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS im Vergleich zu Ibr+Pbo bei Patienten mit R/R MCL; auch die CR-Raten und die TTNT waren durch Ibr+Ven signifikant verbessert. Das OS verbesserte sich in dieser Interimsanalyse numerisch, aber nicht signifikant. Das Sicherheitsprofil von Ibr+Ven entsprach den bekannten AEs der jeweiligen Substanz, es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Insgesamt zeigen diese Ergebnisse ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil für Ibr+Ven bei Patienten mit R/R MCL.

TF

Michael Wang, Wojciech Jurczak, Marek Trnėný, et al. Ibrutinib Combined with Venetoclax in Patients with Relapsed/Refractory Mantle Cell Lymphoma: Primary Analysis Results from the Randomized Phase 3 Sympatigo Study. LBA-2 - Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023

Unterstützung für Kombination von DARA plus VRd, gefolgt von D-R-Erhaltung, als neuen Behandlungsstandard für transplantierbare NDMM

Die Phase-3-Studie PERSEUS untersucht subkutanen Daratumumab (DARA SC) in Kombination mit VRd-Induktion/Konsolidierung gefolgt von D-R-Erhaltung im Vergleich zu VRd-Induktion/Konsolidierung und R-Erhaltung bei transplantationsfähigen NDMM. Die Autoren berichten hier über die primäre Analyse der PERSEUS-Studie.

Studiendesign

- Patienten mit NDMM im Alter von 18-70 Jahren, die für eine Hochdosistherapie und ASCT geeignet waren, wurden im Verhältnis 1:1 in D-VRd oder VRd randomisiert, stratifiziert nach Stadium gemäß International Staging System (ISS) und zytogenetischem Risiko.
- Alle Patienten erhielten bis zu sechs 28-tägige Zyklen (4 vor ASCT-Induktion, 2 nach ASCT-Konsolidierung) VRd (V: 1,3 mg/m² SC an den Tagen 1, 4, 8, 11; R: 25 mg PO an den Tagen 1-21; d 40 mg PO/IV an den Tagen 1-4, 9-12), gefolgt von einer R-Erhaltungstherapie (10 mg PO an den Tagen 1-28 bis zur Krankheitsprogression [PD]).
- Die Patienten im D-VRd-Arm erhielten zusätzlich DARA SC (DARA 1.800 mg in Co-Formulierung mit rekombinanter humaner Hyaluronidase PH20 [rHuPH20; 2.000 U/ml; ENHANZE® drug delivery technology, Halozyne, Inc.]) wöchentlich in den Zyklen 1-2, alle 2 Wochen in den Zyklen 3-6 und alle 4 Wochen während der Erhaltungstherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung.

Behandlungsergebnisse

- 709 Patienten wurden randomisiert (D-VRd, n=355; VRd, n=354). Das Durchschnittsalter betrug 60 (31-70) Jahre, 14,8% hatten ein ISS Stadium III und 21,7% ein hohes zytogenetisches Risiko (t[4;14], t[14;16] oder del[17p]).
- Zum Zeitpunkt des klinischen Ereignisses hatten 314 Patienten im D-VRd-Arm und 299 Patienten im VRd-Arm alle 4 Induktions- und 2 Konsolidierungszyklen durchlaufen, 309 bzw. 294 Patienten hatten eine ASCT erhalten und 322 bzw. 300 Patienten waren in die Erhaltungstherapie eingetreten.
- Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 47,5 Monaten war das PFS unter D-VRd

signifikant besser als unter VRd (HR, 0,42; 95% CI, 0,30-0,59; $P < 0,0001$ [Überschreitung der vordefinierten Stoppschwelle von 0,0126]; vergleiche Abbildung im Originalabstract).

- Das mediane PFS wurde in beiden Gruppen nicht erreicht; die geschätzten 48-Monats-PFS-Raten lagen bei 84,3% für D-VRd vs. 67,7% für VRd.
- Vordefinierte Subgruppenanalysen zeigten eine konsistente Verbesserung des PFS unter D-VRd im Vergleich zu VRd in klinisch relevanten Untergruppen, einschließlich Patienten mit ISS Stadium III und Patienten mit hohem zytogenetischen Risiko.
- Die Gesamtraten von $\geq$ CR (87,9% vs. 70,1%; $P < 0,0001$) und MRD-Negativität (75,2% vs. 47,5%; $P < 0,0001$) waren mit D-VRd signifikant höher als mit VRd.
- Das Gesamtüberleben war mit 78 Todesfällen während der Studie nicht signifikant (D-VRd, 34 [9,6%]; VRd, 44 [12,4%]).
- Insgesamt traten 7 COVID-19-bedingte Todesfälle auf (D-VRd, 4; VRd, 3).

Fazit

DARA SC in Kombination mit VRd verbesserte laut den Studienautoren signifikant das PFS und erhöhte die Tiefe des Ansprechens ($\geq$ CR und MRD-Negativität) bei transplantationsfähigen Patienten mit NDMM, mit konsistentem PFS-Vorteil in klinisch relevanten Subgruppen. Das Sicherheitsprofil stimmte mit den bekannten Sicherheitsprofilen von DARA SC und VRd überein. Diese Daten belegen zusammen mit den Ergebnissen der Phase-2-Studie GRIFFIN den konsistenten und klinisch signifikanten Vorteil der Vierfachtherapie mit DARA plus VRd, gefolgt von D-R-Erhaltung, gegenüber der Dreifachtherapie mit VRd, gefolgt von R-Erhaltung, und unterstützen die Kombination von DARA plus VRd, gefolgt von D-R-Erhaltung, als neuen Behandlungsstandard für transplantierbare NDMM.

TF

Pieter Sonneveld, Meletios A. Dimopoulos, Mario Boccadoro, et al. Phase 3 Randomized Study of Daratumumab (DARA) + Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (VRd) Versus Vrd Alone in Patients (Pts) with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Who Are Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT): Primary Results of the Perseus Trial. LBA-1 - Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023.

Überbehandlung von Patienten vermeiden, die gut auf R-CHOP ansprechen

Der ursprüngliche Internationale Prognostische Index (IPI) ist laut den Studienautoren nach wie vor gültig, um prognostische Gruppen von DLBCL-Patienten zu identifizieren, die mit R-CHOP behandelt werden (Ruppert et al. Blood 2020), und wurde verwendet, um die Eignung von mehr als 20 Studien zu definieren, in denen Patienten zwischen R-CHOP und R-CHOP + X randomisiert wurden, von denen mit Ausnahme der Polaris-Studie keine ihren Endpunkt erreichte. Ein Grund für das Scheitern einiger Studien war der Einschluss von Patienten mit einem IPI von 2/3, wodurch der Unterschied zwischen der Standard- und der Experimentalgruppe ausgeglichen wurde, obwohl signifikante Überlebensunterschiede bei Patienten mit einem höheren IPI festgestellt wurden. Nach der WHO-HAEM5-Klassifikation ist die Bestimmung von BCL2- und MYC-Rearrangements obligatorisch für die Diagnose von DLBCL, NOS und HGBL-MYC/BCL2. Als Surrogatmarker haben die Autoren die Immunhistochemie (IHC) für MYC und BCL2 in das IPI-Modell integriert, in der Hoffnung, eine breitere Streuung der Überlebenskurven und eine bessere Auswahl geeigneter Patienten für zukünftige klinische Studien zu erreichen.

Die Autoren analysierten 2765 Patienten, die in Phase 2/3 Studien der DSHNHL (Deutsche Studiengruppe für hochgradige Lymphome) behandelt wurden, berechneten den IPI und addierten die Ergebnisse für BCL2- und MYC-Expression zu den einzelnen IPI-Faktoren unter Verwendung der publizierten Schwellenwerte (50%; 70%) (Ziepert et al. Haematologica 2020).

Fazit: Die Eliminierung der Anzahl extranodaler Lokalisationen und die Hinzunahme der BCL2-Expression als einziger leicht verfügbarer biologischer Marker zu den ursprünglichen IPI-Faktoren ermöglicht laut den Studienautoren die Erstellung eines IPI-Modells, das IPI-3-Patienten effektiv in zwei Gruppen mit signifikant unterschiedlicher Prognose unterteilt. Die Beschränkung der Teilnahme an zukünftigen klinischen Studien auf Patienten mit IPI 3 (und IPI 4), die BCL2-positiv sind, kann dazu beitragen, eine Überbehandlung von Patienten, die gut auf R-CHOP ansprechen, zu vermeiden und gleichzeitig eine bessere Auswahl der Patienten zu treffen, die eine Gruppe mit wirklich ungedecktem medizinischem Bedarf darstellen und am ehesten von experimentellen Therapien profitieren.

TF

Marita Ziepert, Bettina Altmann, Viola Poeschel, et al. A Simplified IPI Including BCL2 Identifies IPI 3 Patients with Poor Prognosis – a GLA/ Dshnl and Lysa Collaboration. Abstract 191- Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023.

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 Janssen-Janssen

DARZALEX® SC
daratumumab subcutaneous



Für weiterführende Informationen besuchen Sie unsere DARZALEX® Produktseite.

Rd: 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®.1,2,4

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 trial. *Lancet* 2020 Jan 11; 395(10218): 132–141. 4. Weisel K, 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. Poster 09, 4th European Myeloma Network (EMN) Annual Meeting, April 20–22, 2023. 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-Inhibitoren (PI) und >1 immunmodulatorischen Wirkstoffen (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 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, Muskelskeletale Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Reaktionen an der Injektionsstelle. Weitere UAW s. Kompendium. **IA:** Interferenz mit indirektem Coombs-Test und mit SPE- u. IFE-Assays. **Packungen:** I.v. Konzentrat 20 mg/ml in Durchstechflasche zu 5 ml und zu 20 ml. S.c. 1800 mg in Durchstechflasche zu 15 ml. **Abgabekat.:** A. **Ausführ. Informationen:** www.swissmedic.ch oder www.swissmedicinfo.ch. **Zulassungsinhaber:** Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug (CH_CP-387494)

CP-333006_08.2023

Tiefe des Ansprechens, bestimmt durch CR und nicht nachweisbare MRD, wichtigster prognostischer Faktor

CAR-T-Zellen und TCE sind für die Behandlung des MM zugelassen und werden bei neu diagnostizierten Patienten untersucht. Da sie sich in ihrer Wirkungsweise von anderen Medikamenten unterscheiden, die bei MM eingesetzt werden, muss laut den Studienautoren die klinische Bedeutung traditioneller prognostischer Faktoren im Zeitalter neuerer Immuntherapien neu analysiert werden. In diesem Zusammenhang ist die Rolle der MRD bei MM-Patienten, die mit CAR-T-Zellen behandelt werden, nach wie vor unklar und bei TCE praktisch unbekannt. Ziel der Studie war die Analyse der klinischen Bedeutung der MRD-Beurteilung bei RRMM-Patienten, die mit CAR-T-Zellen und TCE behandelt werden.

Fazit: Das Erreichen einer anhaltenden MRD-Negativität führte laut den Studienautoren zu einer signifikanten Verlängerung des Überlebens von RRMM-Patienten, die mit neueren Immuntherapien behandelt wurden. Obwohl die MRD-Negativitätsrate bei Patienten, die für eine CAR-T-Zelltherapie in Frage kamen, höher war als bei Patienten, die mit TCE behandelt wurden, war der Effekt des Erreichens der MRD-Negativität auf das Überleben in beiden Fällen ähnlich. Im Gegensatz zum neu diagnostizierten MM spielt das Erreichen einer CR bei MRD-negativen RRMM-Patienten eine Rolle für die Dauerhaftigkeit des Ansprechens nach CAR-T-Zell- und TCE-Behandlung. Daher ist die Tiefe des Ansprechens, bestimmt durch CR und nicht nachweisbare MRD, der wichtigste prognostische Faktor und sollte in dieser Situation als Behandlungsendpunkt betrachtet werden.

TF

Aintzane Zabaleta, Noemi Puig, Maria Teresa Cedena Romero, et al. Clinical Significance of Measurable Residual Disease (MRD) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) Patients (Pts) Treated with Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells and T-Cell Engagers (TCE). Abstract 94 - Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023

Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Christoph Renner



? Sind am ASH-Kongress neue Medikamente in Ihrem Schwerpunktbereich präsentiert worden?

Die Vielzahl an neuen Medikamenten in der Entwicklung ist kaum noch zu überblicken und es wird spannend sein zu sehen, welche dann wirklich einen grossen Einfluss auf unseren Therapiealltag nehmen werden. Am ASH 2023 wurden keine relevanten neuen Medikamente vorgestellt. Wohl aber Kombinationen mit z.B. neuen Immuntherapien wie bispezifische Antikörper. So wurden Studien präsentiert, die bei indolenten oder auch aggressiven Lymphomen z.B. Immuntoxine mit bispezifischen Antikörpern (Polatuzumab Vedotin + Mosunetuzumab) in der Erstlinientherapie testen und damit häufig etablierte Immun-Chemotherapien hinterfragen.

? Gab es relevante neue CAR-T-Zell bzw. BiMAb Studiendaten?

Die Daten zu CAR T und BiMAb sind so umfassend, dass eine Auflistung einzelner Studien schwierig ist. Interessant ist sicherlich der Einsatz von BiMAbs in der Erstlinientherapie älterer DLBCL Patienten oder auch der Einsatz von BiMAbs nach Versagen einer CAR T-Zell-Therapie. Grosse Beachtung hat sowohl am Kongress als auch in den sozialen Medien die Beobachtung von Sekundärneoplasien nach CAR T-Zellbehandlung erhalten. Dies betrifft nicht nur T-Zell-Lymphome und damit den Verdacht einer Integration des viralen DNA-Vektors in sensible DNA-Bereiche der umprogrammierten T-Zellen, sondern auch die vermehrte Beobachtung post-therapeutischer sekundärer Leukämien und Myelodysplastischer Syndrome.

? Gibt es neuen Behandlungs-Strategien beim Multiplen Myelom?

Die PERSEUS Studie der europäischen Myelom Studiengruppe wurde zeitgleich im New England Journal of Medicine publiziert und belegt, dass in der Erstlinientherapie transplantationsfähiger Myelom-Patienten/-innen die Vierfachkombination beruhend auf dem CD38 Antikörper Daratumumab, Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason (D-VRd) der gleichen Dreifachkombination ohne CD38 Antikörper (VRd) bezogen auf das PFS signifikant überlegen ist (medianes follow-up 47,5 Monate: HR 0,42; p <0,0001). Wir hatten bisher mit der GRIFFIN Studie nur eine Phase II Studie zur Verfügung und können nun auf diese für Kostengutsprachen wichtige Phase III Studie zurückgreifen.

? Und bei der Erstlinientherapie in Non-transplant-eligible (TE) Patients?

Für diese Patientengruppe wurde keine Praxis-ändernde Studie präsentiert.

? Welchen Stellenwert hat die Genanalyse bei der akuten myeloischen Leukämie?

Diese ist fester Bestandteil des Therapiealgorithmus und sollte standardmässig erhoben werden.

? Verwenden Sie bereits ct-DNA als diagnostisches Hilfsmittel?

Noch nicht, aber sicherlich eine spannende und relevante Frage, mit der wir uns in der Klinik zunehmend auseinandersetzen müssen. Die prädiktive Genauigkeit auch im Vergleich zu einer Bildgebung scheint so hoch, dass wir ct-DNA Analysen vermehrt zur Beurteilung des Therapieansprechens, aber auch -steuerung einsetzen werden.

▼ Eleonore E. Droux

Erstmals unerwartet hohe MRD-Neg-Rate bei NTE NDMM-Patienten PFS zeigen konnte: Anhaltender PFS-Vorteil von Zanubrutinib vs. Ibrutinib

Vor der kürzlichen Einführung von Daratumumab (Dara) in der Erstlinientherapie war Lenalidomid-Dexamethason (Rd) laut den Studienautoren der Standard für die Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen. Die Rate der minimalen Resterkrankungsnegativität (MRD Neg) und das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) unter Rd waren jedoch im Vergleich zu Therapieschemata mit drei bis vier Wirkstoffen, darunter Carfilzomib (K), noch relativ begrenzt. Bei der EMN20-Studie (NCT04096066) handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische Studie, in der wöchentliches K zusätzlich zu Rd (KRd) mit Rd bei fitten oder intermediär fitten NTE-NDMM-Patienten verglichen wird.

Studiendesign

- Fitte oder intermediär fitte NTE-NDMM-Patienten (gemäß Frailty-Score der International Myeloma Working Group) wurden randomisiert einer KRd-Behandlung (28-tägige Zyklen, einmal wöchentlich K 56 mg/m² an den Tagen [dd] 1,8, 15 für 12 Zyklen und an Tag 1, 15 ab Zyklus 13 für 5 Jahre (yr), R 25 mg oral an den Tagen 1-21 kontinuierlich und d 40 mg an den Tagen 1,8,15,22 kontinuierlich) oder einer kontinuierlichen Rd-Behandlung (28-tägige Zyklen, R 25 mg an den Tagen 1-21, d 40 mg an den Tagen 1,8,15,22) randomisiert.
- Patienten im KRd-Arm, die nach 2 Jahren Behandlung MRD-negativ sind, werden vorzeitig (nach 2 Jahren) von Carfilzomib abgesetzt und mit Rd allein weiterbehandelt.
- Die primären Endpunkte waren MRD-negativ nach 2 Jahren Behandlung und PFS. Für die MRD-Auswertung wurde der clonoSEQ™-Assay mit einer Sensitivität von $\geq 10^{-5}$ verwendet.

Behandlungsergebnisse

- Insgesamt wurden 101 Patienten eingeschlossen, von denen 82 randomisiert wurden (KRd 42 vs. Rd 40); 19 Patienten wurden nicht randomisiert, da sie das Screening nicht bestanden (17) und ihre Einwilligung zurückgezogen hatten (2).
- Die Patientencharakteristika waren in den KRd- und Rd-Gruppen ausgewogen: Das Durchschnittsalter betrug 73 —(IQR 70-76) bzw. 74 Jahre (IQR 72-76), 60% bzw. 58% der Patienten waren gesund, 33% bzw. 30% hatten ISS III und 22% bzw. 22% hatten

eine Hochrisiko-Zytogenetik.

- In den KRd- vs. Rd-Armen waren 33/42 (78,6%) vs. 18/40 (45,0%) Patienten noch in Behandlung; Gründe für den Abbruch waren ärztliche Entscheidung (1 vs. 4), Tod (2 vs. 5), unerwünschte Ereignisse (2 vs. 1), Krankheitsprogression (3 vs. 10), Verlust der Nachbeobachtung (1 vs. 0) und Rücknahme der Einverständniserklärung (0 vs. 2).
- Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24,9 Monaten (IQR 20-29) waren 79% der KRd-Patienten und 50% der Rd-Patienten am Leben und progressionsfrei.
- In der ITT-Population wurden MRD-Neg-Raten (bei 10^{-5}) bei 21/42 (50%) KRd-Patienten vs. 0 Rd-Patienten nach 1 Jahr Behandlung (p<0,0001) und bei 23/42 (55%) KRd-Patienten vs. 0 Rd-Patienten nach 2 Jahren (p<0,0001) beobachtet.
- Bei 16/42 (38%) KRd-Patienten (0 Rd-Pat.) blieb die MRD nach 2 Jahren negativ (p<0,0001).
- Zum Zeitpunkt der Abstract-Einreichung stand die Auswertung der MRD nach 2 Jahren Behandlung für 6 KRd-Patienten und 10 Rd-Patienten noch aus.
- Das mediane PFS wurde mit KRd vs. 20,9 Monate mit Rd nicht erreicht (HR 0,29, 95% CI 0,13-0,64, p=0,002).
- Die multivariate Analyse zeigte keine signifikante Veränderung des Effekts in Bezug auf den ISS- oder Frailty-Status.
- Das 2-Jahres-OS betrug 89% mit KRd vs. 74% mit Rd (HR 0,36, 95% CI 0,11-1,17, p=0,09).

Fazit: Gemäss dem Wissen der Autoren zeigen diese Ergebnisse erstmals eine unerwartet hohe MRD-Neg-Rate bei NTE NDMM-Patienten. Die Hälfte der mit KRd behandelten Patienten erreichte MRD-negativ und verbesserte sich im Verlauf der Therapie (50% nach 1 Jahr und 55% nach 2 Jahren), und 38% der mit KRd behandelten Patienten blieben nach 2 Jahren MRD-negativ. Diese höhere MRD-Neg-Rate war laut den Studienautoren mit einer Verlängerung des PFS assoziiert. Die Toxizitäten waren vorhersehbar und kontrollierbar.

▼ TF

Sara Brighen, Elisabetta Antonioli, Barbara Gamberi, et al. Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone (KRd) Vs. Lenalidomide-Dexamethasone (Rd) in Newly Diagnosed Fit or Intermediate-Fit Multiple Myeloma Patients Not Eligible for Autologous Stem-Cell Transplantation (Phase III EMN20 Trial): Analysis of Sustained Undetectable Minimal Residual Disease (MRD). Abstract 205 - Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023

Frailty-Score verbesserte sich bei fast der Hälfte der gebrechlichen Patienten und bei 15% der intermediär fitten Patienten während der MM-Behandlung

Die klinischen Ergebnisse von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, sind heterogen und hängen stark vom Grad der Gebrechlichkeit ab. Klinische Scores wie der Frailty Index der International Myeloma Working Group (IMWG-FI) klassifizieren die Patienten in die Kategorien "gesund", "intermediär gesund" oder "gebrechlich". Da sich die Krankheits- und Behandlungslast im Laufe der Zeit ändern kann, kann sich die Gebrechlichkeit laut den Studienautoren während der Behandlung verbessern, aber auch verschlechtern. Es gibt jedoch nur wenige Daten, und die Auswirkungen auf das klinische Ergebnis sind weitgehend unbekannt. Aus diesem Grund haben die Autoren prospektiv die Dynamik der Frailty-Scores und die Auswirkungen auf das klinische Outcome von Patienten mit NDMM (NTE-NDMM), die nicht für eine Transplantation in Frage kommen, im Rahmen der HOVON 143-Studie untersucht.

Fazit: Dies ist laut den Studienautoren die erste Studie, die über die Dynamik der IMWG-Bewertung der Gebrechlichkeit bei nicht-transplantationsfähigen Patienten mit NDMM während einer klinischen Studie berichtet. Der Frailty-Score verbesserte sich bei fast der Hälfte der gebrechlichen Patienten und bei 15% der intermediär fitten Patienten während der MM-Behandlung. Dies führte bei einer beträchtlichen Anzahl von Patienten zu einer Neueinstufung in die Kategorien "intermediär fit" oder "fit". Die Verbesserung des Frailty-Scores war mit einer Verlängerung der Überlebenszeit assoziiert. Zukünftige Studien sind erforderlich, um zu untersuchen, ob der dynamische Frailty-Status eine bessere prädiktive Aussage über die Überlebenschancen von MM-Patienten zulässt.

▼ TF

Febe Smits, MD, Kaz Groen, Mark-David Levin, et al. Dynamic Frailty Status Enables Better Prediction of Survival Probability - Results of the HOVON 143 Study. Abstract 342 - Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023

N-AVD auf dem besten Weg, Behandlungsstandard für ältere AS HL-Patienten zu werden

Die Überlebensraten von Patienten mit klassischem Hodgkin Lymphom (HL) im Alter von ≥ 60 Jahren sind laut den Studienautoren niedriger als bei jüngeren Patienten. Dieser Unterschied ist auf Komorbiditäten, einen schlechteren Performance-Status, eine geringere Chemotherapie-Toleranz und eine höhere therapiebedingte Toxizität und Mortalität zurückzuführen. Die Erstlinientherapie mit Brentuximab vedotin (Bv)-AVD kann bei älteren Patienten aufgrund von Toxizitäten, insbesondere Infektionen und Neuropathien, schwierig zu verabreichen sein. Der PD-1-Signalweg spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese von HL; eine PD-1-Blockade ist bei HL wirksam. Die randomisierte Phase-3-Studie S1826 untersuchte Nivolumab (N)-AVD im Vergleich zu Bv-AVD bei Patienten mit neu diagnostiziertem HL im fortgeschrittenen Stadium (AS).

Studiendesign

- Für die Subgruppenanalyse kamen Patienten im Alter von ≥ 60 Jahren mit HL im Stadium 3-4 in Frage.

- Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf 6 Zyklen N-AVD oder Bv-AVD randomisiert.
- Die G-CSF-Neutropenieprophylaxe war bei N-AVD optional und bei Bv-AVD obligatorisch.
- Vordefinierte Patienten konnten am Ende der Behandlung eine Strahlentherapie (RT) für verbleibende Läsionen erhalten.

Baseline

- 97 Patienten (Alter ≥ 60 Jahre) wurden in N-AVD (n=48) oder Bv-AVD (n=49) randomisiert.
- Das Durchschnittsalter betrug 66 Jahre (60-83 Jahre).
- 61% hatten Stadium IV und 47% IPS 4-7. 69% der Patienten mit N-AVD und 92% der Patienten mit Bv-AVD erhielten G-CSF. Kein Patient erhielt eine RT gemäß Protokoll.

Behandlungsergebnisse

- In dieser Subset-Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,1 Monaten war das PFS im N-AVD-Arm besser [HR 0,35 (95% CI 0,12-1,02) stratifiziert einseitig log-rank p=0,022];
- das 1-Jahres-PFS betrug 93% (95% CI 79-98%) für N-AVD und 64% (95% CI 45-77%) für Bv-AVD.
- Das 1-Jahres-PFS betrug 93% (95% CI 79-98%) für N-AVD und 57% (95% CI 38-72%) für Bv-AVD [HR 0,19 (95% CI 0,06-0,61) stratifiziert einseitig log-rank p=0,0011].
- Die 1-Jahres-OS betrug 95% (95% CI 83-99%) für N-AVD und 83% (95% CI 67-92%) für Bv-AVD [HR 0,35 (95% CI 0,07-1,75) stratifiziert einseitig log-rank p=0,091].
- Unter N-AVD gab es 2 Todesfälle (durch Infektion/Sepsis) und 3 Progressionen/Rezidive; unter Bv-AVD gab es 7 Todesfälle (5 durch Infektion/Sepsis, 1 durch Pneumonitis, 1 unbekannt) und 8 Progressionen/Rezidive.
- Die rezidivfreie Mortalität betrug bei N-AVD 4 % gegenüber 14 % bei Bv-AVD.
- Die Behandlung wurde bei 5 Patienten (10%) mit N-AVD und bei 16 Patienten (33%) mit Bv-AVD vorzeitig abgebrochen.
- N wurde bei 7 Patienten (15%) und Bv bei 19 Patienten (39%) vorzeitig abgebrochen. Gründe für den Abbruch waren (N vs. Bv) SAR (5 vs. 14 Patienten), Tod (1 vs. 3 Patienten) und Krankheitsprogression (0 vs. 1 Patient).

Fazit

N-AVD verbesserte laut den Studienautoren das PFS und EFS und war besser verträglich als Bv-AVD bei Patienten mit AS HL im Alter von ≥ 60 Jahren. Unter Bv-AVD brachen signifikant mehr Patienten die Behandlung ab als unter N-AVD, hauptsächlich aufgrund von Toxizität. Es gab weniger Todesfälle unter N-AVD als unter Bv-AVD. N-AVD ist laut den Studienautoren auf dem besten Weg, ein Behandlungsstandard für ältere AS HL-Patienten zu werden, die für eine Anthrazyklin-basierte Kombinationstherapie geeignet sind.

TF

Sarah C. Rutherford, Hongli Li, Alex F. Herrera, et al. Nivolumab-AVD Is Better Tolerated and Improves Progression-Free Survival Compared to Bv-AVD in Older Patients (Aged ≥ 60 Years) with Advanced Stage Hodgkin Lymphoma Enrolled on SWOG S1826. Abstract 181 - Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023.

CLL 1L

VENCLYXTO® + Obinutuzumab

Jetzt für
die Behandlung
von 1L CLL
zugelassen^{#,1}

Aussicht auf ein Leben ohne CLL Therapie.[‡]

VENCLYXTO® + Obinutuzumab

Weniger als 1 Jahr Therapie* für mehr als 5 Jahre Therapiefreiheit.[‡]

 **VENCLYXTO®**
venetoclax tablets

[#] VENCLYXTO® in Kombination mit Obinutuzumab ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit bisher unbehandelter chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) und zusätzlichen Komorbiditäten.¹

[‡] Nach 76,4 Monaten betrug die Rate an Patienten, die noch keine Folgetherapie benötigten 65,2% unter VenO vs. 37,1% im ClbO Arm (HR = 0,44; 95 % KI [0,33-0,58], p < 0,0001).²

^{*} 336 Tage in der Erstlinientherapie mit VenO.¹

CLL: Chronische lymphatische Leukämie.

1. Fachinformation VENCLYXTO® (Venetoclax), www.swissmedinfo.ch. 2. Al-Sawaf O et al., Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized CLL14 study. Abstract S145 (Oral). European Hematology Association Congress 2023, June 8-11 Frankfurt, Germany. Die Referenzen können durch Fachpersonen bei medinfo.ch@abbvie.com angefordert werden.

Kurzfassung Fachinformation VENCLYXTO® (Venetoclax)

I: CLL: In Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von Erwachsenen mit bisher unbehandelter chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) und zusätzlichen Komorbiditäten. In Kombination mit Rituximab bei Erwachsenen zur Behandlung von CLL mit ≥ 1 Vortherapie. Als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL mit 17pDeletion oder TP53-Mutation und Therapieversagen unter Inhibitor des BZell-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 1L: In Kombination mit Obinutuzumab, 6 Zyklen in Kombination mit Obinutuzumab, gefolgt von 6 Zyklen Venclyxto als Monotherapie. Beginn der 5-wöchigen Venclyxto Aufdosierung an Tag 22 des ersten Zyklus und bis Tag 28 des zweiten Zyklus, 400 mg Venclyxto täglich nach abgeschlossener Aufdosierung (ab Tag 1 des Zyklus 3) bis zum letzten Tag des Zyklus 12. Schrittweise Dosiserhöhung über 5 Wochen von 20 mg über 7 Tage bis zu 400 mg. In Kombination mit Rituximab, Hinzugabe von Rituximab nach abgeschlossener Aufdosierung von Venclyxto. 400 mg Venclyxto täglich ab Tag 1 Zyklus 1 von Rituximab über 24 Monate. AML: schrittweise Dosiserhöhung über 3 Tage von 100 mg bis 400 mg in Kombination mit Azacitidin und Decitabin und über 4 Tage bis 600 mg mit Cytarabin. Informationen zur Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms (TLS) und Dosisanpassung bei TLS und anderen Toxizitäten beachten. KI: Überempfindlichkeit gegen Inhaltsstoffe. Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn und während Aufdosierungsphase (CLL) oder Johanniskraut-Zubereitungen (alle Patienten). IA: Vorsicht bei der Anwendung von CYP3A-, P-gp-, BCRP-Inhibitoren/-Substraten, CYP3A-Induktoren, Gallensäure-Komplexbildnern, Statinen und Warfarin; Dosisanpassungen können notwendig sein. UW: Sehr häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/10$): Sepsis, Pneumonie, Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Lymphopenie, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hypokaliämie, Hypokaliämie, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Schwindel/Synkope, Kopfschmerzen, Hämorrhagie, Hypotonie, Dyspnoe, Durchfall, Stomatitis, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Verstopfung, Hyperbilirubinämie, Arthralgie, Asthenie, Fatigue. 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 (V7).

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

abbvie

ALPINE erste Studie, die im direkten Vergleich der BTK-Inhibitoren eine Überlegenheit im PFS zeigen konnte: Anhaltender PFS-Vorteil von Zanubrutinib vs. Ibrutinib

ALPINE, eine randomisierte, multinationale Phase-3-Studie (NCT03734016) bei Patienten mit R/R CLL/SLL, zeigte eine statistisch und klinisch signifikante Überlegenheit von Zanubrutinib (N=327) gegenüber Ibrutinib (N=325) hinsichtlich des PFS und der Gesamtansprechrate (ORR) und bestätigte das günstige Sicherheits-/Verträglichkeitsprofil von Zanubrutinib (Brown et al. NEJM; 2022). Nach 3 Jahren Gesamtnachbeobachtung berichten die Autoren über die Ergebnisse der erweiterten Nachbeobachtungsanalyse.

Behandlungsergebnisse

- Bis zum 15. Mai 2023 erhielten 63,3% (n=207/327) der Patienten weiterhin Zanubrutinib und 52,3% (n=170/325) weiterhin Ibrutinib.
- Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 36,3 Monaten blieb der Vorteil von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib erhalten (HR: 0,67 [95% CI, 0,52-0,86]; 2-seitig P=.002).
- Nach 36 Monaten betrug die PFS-Rate 65,8% unter Zanubrutinib und 54,3% unter Ibrutinib.
- PFS-Vorteile für Zanubrutinib zeigten sich auch in wichtigen Untergruppen, darunter Patienten mit del(17p)/TP53-Mutationen (HR: 0,52 [95% CI, 0,32-0,83] 2-seitig P=.005), bei denen die PFS-Raten nach 36 Monaten 60,1% bzw. 43,6% betrugen.
- Darüber hinaus wurde der PFS-Vorteil von Zanubrutinib in einer Sensitivitätsanalyse bestätigt, die nur Progressions- und Todesereignisse berücksichtigte, die während der aktiven Behandlung auftraten (HR: 0,69 [95% CI, 0,49-0,97]; 2-seitig P=.031).
- Die ORR blieb unter Zanubrutinib höher als unter Ibrutinib (85,0% vs. 74,8%; 2-seitiges P=.001).
- Das Ansprechen vertiefte sich in beiden Armen mit CR/CRi-Raten von 10,1% (Zanubrutinib) und 7,4% (Ibrutinib); die Rate von PR-L oder besser betrug 90,2% bzw. 82,8%.
- Die 36-Monats-OS-Raten betrugen 82,6% (Zanubrutinib) und 79,7% (Ibrutinib).
- In beiden Behandlungsgruppen waren die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch Nebenwirkungen (20,2%, Zanubrutinib; 24,9%, Ibrutinib) und Krankheitsprogression (12,2%, Zanubrutinib; 16,3%, Ibrutinib).
- Dosisunterbrechungen und Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen betrugen 59,6 % bzw. 61,1 % und 14,2 % bzw. 17,6 % für Zanubrutinib und Ibrutinib.

Verträglichkeit

- Die häufigsten SARs aller Grade bei Zanubrutinib und Ibrutinib waren COVID-19 (37,3 % vs. 25,6 %), Diarrhö (17,9 % vs. 25,6 %), Infektionen der oberen Atemwege (25,9 % vs. 17,3 %).
- Die Raten an SARs ≥ 3 und schwerwiegenden SARs betrugen 72,2% bzw. 75,6% und 49,7% bzw. 57,4% für Zanubrutinib und Ibrutinib.
- Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen ≥ 3 waren Neutropenie (17,3% vs. 16,4%) und Hypertonie (15,1% vs. 12,0%).
- Die Rate schwerer Infektionen lag in beiden Behandlungsgruppen bei 30,6%.
- Die Abbruchrate aufgrund von Herzproblemen war unter Zanubrutinib niedriger (0,6% [n=2]) als unter Ibrutinib (4,6% [n=15]).
- Insgesamt traten unter Zanubrutinib weniger kardiale Ereignisse auf, einschließlich Vorhofflimmern/Flattern (6,2% vs. 16,0%; 2-seitige P<.0001).
- In der gesamten Studie traten unter Zanubrutinib keine kardialen Ereignisse vom Grad 5 auf, während dies unter Ibrutinib bei 6 Patienten (1,9%) der Fall war.

Fazit: ALPINE ist die erste Studie, die im direkten Vergleich der BTK-Inhibitoren eine Überlegenheit im PFS zeigen konnte. Nach einem medianen Follow-up von 3 Jahren zeigte sich laut den Studienautoren ein anhaltender PFS-Vorteil von Zanubrutinib gegenüber Ibrutinib und dies in allen wichtigen Subgruppen, einschließlich mehrerer Sensitivitätsanalysen. Das kardiale Sicherheitsprofil blieb für Zanubrutinib im Vergleich zu Ibrutinib günstig, ohne neue Sicherheitssignale in der verlängerten Nachbeobachtung. Nach mehr als drei Jahren Behandlung ist Zanubrutinib bei Patienten mit R/R CLL/SLL weiterhin wirksamer und besser verträglich als Ibrutinib.

TF

Jennifer R. Brown, Barbara F. Eichhorst, Nicole Lamanna, et al. Extended Follow-up of ALPINE Randomized Phase 3 Study Confirms Sustained Superior Progression-Free Survival of Zanubrutinib Versus Ibrutinib for Treatment of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Small Lymphocytic Lymphoma (R/R CLL/SLL). Abstract 191-Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023.

NEU ✓

BRUKINSA®
in der Schweiz für
CLL¹ zugelassen

bei Patienten, die mindestens
eine Vortherapie erhalten haben

NEU ✓

BRUKINSA®
in der Schweiz für
FL¹ zugelassen

in Kombination mit Obinutuzumab bei Patienten,
welche mindestens zwei vorhergehende
Therapielinien, einschliesslich einer anti-CD20
Antikörpertherapie, erhalten haben.

BRUKINSA®
(Zanubrutinib)

**Einziger BTK-Inhibitor mit Zulassung im
Follikulären Lymphom**

PRIX GALIEN SUISSE 2023
BRUKINSA®

Referenzen:
1. BRUKINSA® Fachinformation, <https://www.swissmedinfo.ch>
Fachpersonen können die genannten Referenzen bei BeiGene Switzerland GmbH anfordern.

BRUKINSA® 80 mg Hartkapseln

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **Indikation (I):** BRUKINSA® (Zanubrutinib) wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Morbus Waldenström (WM) angewendet, die mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben oder zur Erstlinien-Therapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, welche für eine Chemo-Immuntherapie nicht in Frage kommen. BRUKINSA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronisch-lymphatischer Leukämie (CLL), die mindestens eine Vortherapie erhalten haben. BRUKINSA in Kombination mit Obinutuzumab ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem follikulärem Lymphom (FL) Grad 1-3a, welche mindestens zwei vorhergehende Therapielinien, einschliesslich einer anti-CD20 Antikörpertherapie erhalten haben. **Dosierung (D):** Die übliche Dosis beträgt 320 mg täglich zur Einnahme, entweder einmal (4 Kapseln) oder zweimal täglich (je zwei Kapseln morgens und abends). **Kontraindikationen (KI):** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Interaktionen (IA):** BRUKINSA® wird hauptsächlich durch das Cytochrom P450 Enzym 3A (CYP3A) metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von BRUKINSA® und Arzneimitteln, die CYP3A stark oder mässig hemmen, kann die Exposition erhöhen; die gleichzeitige Anwendung von BRUKINSA® mit starken oder mässigen CYP3A Induktoren kann die Plasmakonzentration verringern. BRUKINSA® ist ein schwacher Induktor von CYP3A und CYP2C19, die gleichzeitige Anwendung kann die Plasmakonzentration dieser Substrate verringern. **Schwangerschaft (SS):** BRUKINSA® sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Geeignete hormonelle und Barriereverhütungsmethoden müssen angewendet werden. **Unerwünschte Wirkungen (UW):** *Sehr häufig:* Thrombozytopenie, Infektion der oberen Atemwege, Blutergüsse, Neutropenie, Blutungen/Hämatome, Erschöpfung, Muskel- und Skelettschmerzen, Hautausschlag, Pneumonie, Husten, Durchfall, Prellung, Anämie, Bluthochdruck, Arthralgie, Harnwegsinfektion, Verstopfung, Schwindel, Rückenschmerzen, Hämaturie, Asthenie, Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, Bilirubin, Kreatinin oder Ureat im Blut erhöht. *Häufig:* Peripheres Ödem Nicht-melanomatoiser Hautkrebs, Epistaxis, Pruritus, Petechien, Vorhofflimmern und -flattern, Purpura, Bronchitis, interstitielle Lungenerkrankung, Ekchymose, febrile Neutropenie. *Gelegentlich:* Gastrointestinale Blutung, Hepatitis-B-Reaktivierung, Tumorlysesyndrom, toxische epidermale Nekrolyse. *Nicht bekannt:* Generalisierte exfoliative Dermatitis. **Zulassungsinhaber (ZI):** BeiGene Switzerland GmbH, Aeschengraben 27, 4051 Basel. **Email:** switzerland_affiliate@beigene.com, **Servicehotline für Rückfragen zum Produkt:** Tel: 0800 005 647. **Abgabekategorie:** A **Ausführliche Informationen:** Siehe Fachinformation, www.swissmedinfo.ch **Stand der Information:** November 2023

BeiGene

BeiGene Switzerland GmbH
Aeschengraben 27, 4051 Basel, www.beigene.com

Brukinsa®
zanubrutinib

0124-BRU-PRC-151



Blinatumomab dürfte einige der intensiven Chemotherapieblöcke ersetzen und zum neuen Standard werden

Eine der Schlüsselfragen der AIEOP-BFM ALL 2017-Studie konzentrierte sich laut den Studienautoren auf die Verringerung von therapiebedingten Komplikationen durch den Ersatz von Teilen der hochintensiven Konsolidierungsphase durch zwei Kurse von Blinatumomab (Blina) in einer prospektiven randomisierten Studie. Die Autoren berichten hier über das Toxizitätsprofil bei Patienten mit akuter B-Zell-Lymphoblasten-Leukämie (B-ALL) mit Hochrisikomerkmale (HR) bis zum Vorliegen der endgültigen Ergebnisse.

Studiendesign

- ▶ 728 Patienten mit HR B-ALL wurden in diese multizentrische Studie eingeschlossen.
- ▶ Patienten wurden in die HR-Gruppe aufgenommen, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war:
- ▶ Induktionsversagen; hohe Werte der minimalen Resterkrankung (MRD) an Tag 15 der Induktion oder am Ende der Induktion (EOI) oder am Ende der Konsolidierung (EOC);
- ▶ Vorhandensein von KMT2A::AFF1, IKZF1+ und positiver MRD am EOI (Stanulla et al, JCO 2018), TCF3::HLF oder Hypodiploidie.
- ▶ B-ALL-Patienten mit einem oder mehreren dieser Merkmale machten 20,8% aller B-ALL-Patienten im Alter von 0-18 Jahren aus.
- ▶ Nach einer Induktionsphase mit vier Medikamenten und einer zweiwöchigen Konsolidierung wurden die Patienten randomisiert und erhielten zusätzlich zur Standardkonsolidierung Bortezomib (nicht Teil dieses Berichts).
- ▶ Vor der Fortsetzung der Behandlung mit dem intensiven Konsolidierungsblock HR-1 wurde die MRD analysiert, um anhand der MRD-Ergebnisse Patienten zu identifizieren, die für eine anschließende hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSCT) geeignet waren.
- ▶ Nach dem HR-1-Block wurden alle B-ALL-Patienten randomisiert, um entweder zwei Konsolidierungskurse (HR-2- und HR-3-Blöcke) oder zwei 28-tägige Kurse von Blina in einer Dosis von 15 µg/m²/d als kontinuierliche Infusion (mit einem zweiwöchigen behandlungsfreien Intervall) zu erhalten.
- ▶ Zwei intrathekale Injektionen von Methotrexat (MTX) zur ZNS-Prophylaxe wurden an

Tag 1 und 29 jedes Blina-Kurses verabreicht.

- ▶ Von den 728 HR B-ALL-Patienten waren 619 Patienten für die Randomisierung geeignet
- ▶ 572 Patienten wurden randomisiert (92,4% der in Frage kommenden Patienten). Ein Patient im experimentellen Arm (EA) und 4 Patienten im Kontrollarm (CA) erhielten jeweils den anderen Arm.

Behandlungsergebnisse/Verträglichkeit:

- ▶ Die Toxizität der randomisierten Patienten wurde entsprechend der Behandlung während der randomisierten Phase oder bis zum Beginn des nächsten Elements bewertet: 268 Patienten wurden in der Kontrollgruppe und 281 in der EA-Gruppe behandelt.
- ▶ 16 von ihnen wechselten während/nach dem ersten Blina-Zyklus aufgrund von Toxizität oder schlechtem Ansprechen auf Blina (aufgrund steigender MRD, $\geq 1 \times 10^{-4}$) zu den HR-Blöcken.
- ▶ Medizinisch relevante Nebenwirkungen von besonderem Interesse (ARSI) gemäß MedDRA (im Protokoll spezifiziert) wurden in den randomisierten Behandlungsphasen (CA: HR-2'/HR-3'-Block, EA: 2 Blina-Zyklen) ausgewertet.
- ▶ Lebensbedrohliche SAR-Werte wurden bei 14 Patienten in der Kontrollgruppe (5,2%) und bei keinem Patienten in der EA-Gruppe beobachtet ($p < 0,001$).

Fazit: Die Autoren konnten zeigen, dass das Toxizitätsprofil von Blinatumomab im Vergleich zu einer intensiven Chemotherapie mit HR-Blöcken deutlich günstiger ist. Wenn die anstehenden Analysen der Ergebnisdaten keine Unterlegenheit von EA zeigen, wird Blinatumomab laut den Studienautoren einige der intensiven Chemotherapieblöcke ersetzen und zum neuen Standard in der Behandlung von neu diagnostizierten Patienten mit HR B-ALL werden.

▼TF

Martin Schrappe, Franco Locatelli, Maria Grazia Valsecchi, et al. Pediatric Patients with High-Risk B-Cell ALL in First Complete Remission May Benefit from Less Toxic Immunotherapy with Blinatumomab Results from Randomized Controlled Phase 3 Trial AIEOP-BFM ALL 2017. Abstract 825 - Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023.

Asciminib als Erstlinientherapie mit hervorragenden Ergebnissen bei EMR und MMR und einer niedrigen Transformationsrate

ATP-kompetitive BCR::ABL1-Inhibitoren sind laut den Studienautoren bei vielen Patienten mit CP-CML wirksam. Bei einer bedeutenden Minderheit scheitert die Behandlung mit den derzeit verfügbaren Medikamenten jedoch aufgrund von Resistenzen oder Toxizität. Asciminib, der erste BCR::ABL1-Inhibitor seiner Klasse, ist nun in vielen Ländern für CP-CML-Patienten nach zwei vorangegangenen Therapielinien zugelassen. Die Australasian Leukaemia and Lymphoma Group (ALLG) CML13 ASCEND-CML-Studie untersuchte die Verträglichkeit und Wirksamkeit des Medikaments in der Erstlinienbehandlung, für die es nur wenige Daten gibt.

Studiendesign

- ▶ ALLG CML13 ist eine prospektive, offene Phase-II-Studie, die im Dezember 2022 an 14 Standorten abgeschlossen wurde.
- ▶ Die Patienten begannen die Behandlung mit Asciminib 40 mg zweimal täglich (BID) zum Zeitpunkt der Diagnose und wurden anhand der optimalen ELN-Ziele für 2020 (BCR::ABL1 $< 10\%$, $< 1\%$ & $< 0,1\%$ nach 3, 6 bzw. 12 Monaten) und $< 0,01\%$ nach 18 Monaten ausgewertet.
- ▶ Patienten, die nach 12 Monaten ein schweres molekulares Ansprechen (MMR; BCR::ABL1 $< 0,1\%$) zeigten, wurden auf 80mg QD umgestellt, um die Verabreichung zu erleichtern.
- ▶ Patienten mit Therapieversagen (BCR::ABL1 $> 10\%$ nach 3 oder 6 Monaten; BCR::ABL1 $> 1\%$ nach 12 oder 18 Monaten) erhielten weiterhin Asciminib und zusätzlich Imatinib oder Dasatinib oder Nilotinib, je nach Präferenz des Arztes.
- ▶ Bei Patienten mit suboptimalem Ansprechen wurde Asciminib mit 80 mg täglich fortgesetzt.
- ▶ Dies ist eine vordefinierte Analyse der ko-primären Endpunkte: (i) Endanalyse des frühen molekularen Ansprechens (EMR, BCR::ABL1 $< 10\%$ nach 3 Monaten) und (ii) Zwischenanalyse des frühen molekularen Ansprechens nach 12 Monaten.

Behandlungsergebnisse

- ▶ 101 Patienten hatten eine mediane Nachbeobachtungszeit von 20 (0-29) Monaten.
- ▶ Während der ersten 3 Behandlungsmonate hatten 85% der Patienten eine zugewiesene Dosisdichte von $> 90\%$;

- ▶ 9% der Patienten hatten eine Dosisreduktion auf $< 66\%$.
- ▶ Die EMR wurde von 94/101 Patienten erreicht (93,1%; 96% CI 86-97%): 1 Patient hatte die Behandlung nie begonnen, 1 Patient verpasste diese Auswertung, 3 Patienten hatten die Behandlung bis zu diesem Zeitpunkt abgebrochen und 2 hatten BCR::ABL1-Werte von 24% bzw. 210%.
- ▶ Keiner der Patienten, bei denen die EMR versagte, hatte Mutationen an der Myristoyl-stelle; beide vertrugen anschließend die Kombinationstherapie aus TKI und Asciminib aufgrund von Zytopenie bzw. Kopfschmerzen nicht und erhalten nun eine Monotherapie mit Dasatinib.
- ▶ Sechs Patienten wurden auf eine höhere Dosierung umgestellt und erhalten weiterhin Asciminib 80 mg BID: 3 von ihnen erreichten nach 12 Monaten keine MMR und 3 nach 18 Monaten keine MR4; 2 von ihnen haben ihr Ziel inzwischen erreicht.
- ▶ Nach 3 Monaten erreichten 48/101 (48%) Patienten eine MMR und 12 (11,9%) eine MR4.
- ▶ Betrachtet man nur die Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 12 Monaten, so liegt die Zwischenrate der MMR nach 12 Monaten bei 62/75 Patienten (82,7%; 98% CI 70-92%).
- ▶ Die kumulative Inzidenz von MMR und MR4,5 nach 12 Monaten betrug 81,1% bzw. 32,3%.

Fazit: ASCEND ist eine der ersten Studien, in der Asciminib laut den Studienautoren als Erstlinientherapie eingesetzt wird, mit hervorragenden Ergebnissen bei EMR und MMR und einer niedrigen Transformationsrate. Die MMR-Raten nach 12 Monaten waren vergleichbar mit denen, die für TKI der zweiten Generation berichtet wurden, obwohl das Erreichen eines tieferen Ansprechens mit Asciminib schneller zu sein scheint. Die Behandlung wurde generell gut vertragen. Die frühe Verabreichung von MMR und MR4 könnte die Voraussetzungen für das Erreichen einer behandlungsfreien Remission beschleunigen und den Erfolg dieser Studien erhöhen.

▼TF

David T Yeung, Naranie Shanmuganathan, John Reynolds, et al. Excellent Early and Major Molecular Responses Observed with Asciminib Treatment for CP-CML: Results from the ALLG CML13 Ascend-CML Study. Abstract 865 - Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023.

Ausgezeichnete Krankheitskontrolle durch beide Therapien

Das rezidierte/refraktäre (R/R) klassische Hodgkin Lymphom (cHL) stellt nach wie vor laut den Studienautoren eine große klinische Herausforderung dar. Die Autoren haben die Hypothese aufgestellt, dass eine Immun-Checkpoint-Blockade zur Aktivierung von Immunzellen in der Mikroumgebung des Tumors und die gleichzeitige Bekämpfung der Tumorzellen mit dem CD30-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Brentuximab Vedotin (BV) die Tumoresistenz überwinden könnte.

E4412 ist eine von ECOG-ACRIN geförderte, multizentrische Phase-1/2-Kombinationsstudie mit BV, Nivolumab (N) und Ipilimumab (I) bei Patienten mit R/R cHL. Die Autoren stellen hier die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der gesamten erwachsenen Kohorte der in Phase 2 behandelten Patienten vor, die zwischen BV/N und BV/N/I randomisiert wurden.

Studiendesign

- 126 Patienten mit bestätigter R/R cHL wurden randomisiert zwischen BV/N mit BV 1,8mg/kg und N 3mg/kg und BV/N/I mit I 1mg/kg. BV und N wurden alle 3 Wochen, I alle 12 Wochen über einen Zeitraum von bis zu 1 Jahr für BV und bis zu 2 Jahren für N und I verabreicht.

Baseline

- Die Patienten waren nicht stark vorbehandelt, 65% hatten eine Vorbehandlung, weitere 27% hatten zwei Vorbehandlungen und 8% hatten mehr als zwei Vorbehandlungen.
- Das Durchschnittsalter betrug 34 Jahre, 51% der Patienten waren männlich.
- Sechzehn Patienten hatten eine vorherige BV: 10 (BV/N-Arm) und 6 (BV/N/I).

Behandlungsergebnisse

- Ein Ansprechen wurde bei 118 Patienten beobachtet: 61 mit BV/N und 57 mit BV/N/I.
- Mit BV/N hatten 37 von 61 (60,7%) der Patienten ein komplettes Ansprechen (CR) im Vergleich zu 38 von 57 (66,7%) mit BV/N/I (p-Wert 0,31).
- Zusätzlich zeigten 17 (28%) der mit BV/N und 12 (21%) der mit BV/N/I behandelten Patienten ein partielles Ansprechen (PR), was einer Gesamtansprechrate (ORR) von 88% in beiden Behandlungsgruppen entspricht.
- In einer geplanten Analyse von Patienten, die zuvor mit BV behandelt worden waren, betrug die CR-Rate 25% im BV/N-Arm (2 von 8) und 60% im BV/N/I-Arm (3 von 5).
- Die mediane Nachbeobachtungszeit für das PFS, die Ansprechdauer (DOR) und das OS betrug 24,8 Monate bzw. 33,7 Monate.
- Das mediane PFS, die Dauer des Ansprechens und das OS wurden in keinem der beiden Arme mit einer Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten erreicht.
- In BV/N brachen 30 von 61 Patienten die Studie ab, um alternative Therapien zu erhalten (hauptsächlich autologe Stammzelltransplantation (SCT)),
- in BV/N/I waren es 23 von 57 Patienten.

Verträglichkeit

- Behandlungsbedingter Toxizität Grad 3+: 43% (28/65) bzw. 52% (32/61) für BV/N und BV/N/I.
- Werden Hautausschläge ausgeschlossen, ist die Rate behandlungsbedingter Toxizitäten in beiden Gruppen ähnlich: 38,5% vs. 39,3%.

Fazit: In dieser randomisierten Phase-2-Studie, in der BV/N mit BV/N/I verglichen wurde,

war der Unterschied in der CR-Rate von 6,7% zwischen Dublett und Triplett laut den Studienautoren statistisch nicht signifikant. Darüber hinaus traten in der Triplett-Gruppe mehr Hautausschläge des Grades 3 auf als in der Dublett-Gruppe, ansonsten gab es keinen signifikanten Unterschied in der Toxizität des Grades 3 oder höher zwischen den beiden Gruppen. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten wurden PFS und DOR in beiden Armen nicht erreicht, was auf eine ausgezeichnete Krankheitskontrolle durch beide Therapien hinweist. Die Unterschiede im Ansprechen der mit BV vorbehandelten Patienten zwischen den beiden Armen sind gemäss den Autoren interessant, zumal mehr Patienten in der Erstlinie mit BV behandelt werden, aber die Stichprobengröße ist zu klein, um eindeutige Schlussfolgerungen zu ziehen.

TF

Catherine S Diefenbach, Opeyemi Jeged, Stephen M Ansell, et al. Results from an Intergroup Randomized Phase II Study of the Combinations of Ipilimumab, Nivolumab and Brentuximab Vedotin in Patients with Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma: A Trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E4412).

TARGET GPRC5D: EIN STARKER SCHACHZUG FÜR EINE EFFEKTIVE THERAPIE^{1,2}

NEU ZUGELASSEN!

TALVEY[®]
(talquetamab)

Aussergewöhnliches Ansprechen³
ORR: *³ **> 70 %**

Nachhaltige Krankheitskontrolle³
mPFS: *³ **14,2 Monate**

Erhalt der B-Zell-Aktivität¹
Niedriges Infektionsrisiko durch intakte humorale Immunfunktionen⁴

Neues Target mit flexiblem Dosierungsschema zur subkutanen Anwendung für ein breites Patientenkollektiv⁴



Erfahren Sie hier mehr zu TALVEY[®]:
<https://jmc.link/talvey-ch-info>

Aussergewöhnliches Ansprechen³
ORR: *³ **> 70 %**

Nachhaltige Krankheitskontrolle³
mPFS: *³ **14,2 Monate**

Erhalt der B-Zell-Aktivität¹
Niedriges Infektionsrisiko durch intakte humorale Immunfunktionen⁴

Neues Target mit flexiblem Dosierungsschema zur subkutanen Anwendung für ein breites Patientenkollektiv⁴

Abkürzungen

BCMA B-Cell Maturation Antigen; CD Cluster of Differentiation; GPRC5D G-Protein-gekoppelte Rezeptoren der Familie C, Gruppe 5, Mitglied D; mPFS Medianes progressionsfreies Überleben; ORR Gesamtansprechen (Overall Response); Q2W Zweiwöchentlich

* Daten für Patientinnen und Patienten mit zweiwöchentlicher Dosierung (Q2W).³ ** Infektionsraten, insbesondere höhergradige und tödliche Infektionen, traten unter TALVEY[®] weniger häufig auf als bei BCMA-gerichteten T-Zell-Therapien.^{5,6} *** Patientinnen und Patienten, die zuvor bereits mindestens 3 Therapielinien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.¹

Referenzen

1 Fachinformation TALVEY[®] (Juli 2023) unter: www.swissmedicinfo.ch. 2 Chari A, et al. Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022; 387(24): 2232–2244. 3 Touzeau C, et al. Pivotal Phase 2 MonumenTAL-1 Results of Talquetamab, a GPRC5D×CD3 Bispecific Antibody, for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. EHA, Juni 2023, S191. 4 Rodriguez-Otero P, et al. Analysis of Infections and Parameters of Humoral Immunity in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated With Talquetamab Monotherapy in MonumenTAL-1. ASCO, Dezember 2023, P8020. 5 Mohan M, et al. Risk of infections with B-cell maturation antigen-directed immunotherapy in multiple myeloma. Blood Adv. 2022; 6(8): 2466–2470. 6 Moreau P, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022; 387(6): 495–505.

FACHKURZINFORMATION

TALVEY[®]: I: TALVEY ist als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Multiplem Myelom indiziert, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und welche eine Progredienz zur letzten Therapielinie gezeigt haben. **D:** Wöchentliches Dosierungsschema: Titrationsschritt 1: 0.01 mg/kg am ersten Behandlungstag; Titrationsschritt 2: 0.06 mg/kg, zwei bis vier Tage nach Titrationsschritt 1; erste Behandlungsdosis: 0.4 mg/kg, zwei bis vier Tage nach der Titrationsschritt 2. Danach 0.4 mg/kg wöchentlich. **Z:** Zweiwöchentliches (alle 2 Wochen) Dosierungsschema: Titrationsschritt 1: 0.01 mg/kg am ersten Behandlungstag; Titrationsschritt 2: 0.06 mg/kg, zwei bis vier Tage nach Titrationsschritt 1; Titrationsschritt 3: 0.4 mg/kg, zwei bis vier Tage nach Titrationsschritt 2; erste Behandlungsdosis: 0.8 mg/kg, zwei bis sieben Tage nach der Titrationsschritt 3. Danach 0.8 mg/kg alle 2 Wochen. Die Behandlung soll bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität fortgesetzt werden. Siehe ausführliche Version der Fachinformation bezüglich Empfehlungen zur Überwachung der Patienten während des Titrationsschemas und danach. Für weitere Details zum empfohlenen Dosierungsschema, zur Prämedikation und zu Massnahmen bei UAWs, www.swissmedicinfo.ch. **KI:** Keine. **VM:** Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), neurologische Toxizitäten inkl. ICANS, orale Toxizität, Gewichtsverlust, schwerwiegende Infektionen, Hepatotoxizität, Zytopenien, Hautreaktionen, Impfstoffe, Überempfindlichkeitsreaktionen und andere Verabreichungsreaktionen, Hilfsstoffe. **UAW:** Sehr häufig: Bakterielle Infektion, Pilzinfektion, COVID-19 Infektion, Infektion der oberen Atemwege, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, Leukopenie, Zytokinfreisetzungssyndrom, Hypogammaglobulinämie, Verminderter Appetit, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypomagnesiämie, Enzephalopathie, Kopfschmerzen, Motorische Funktionsstörung, Schwindelgefühl, Sensorische Neuropathie, Husten, Dyspnoe, Schmerzen im Mund, Dysgeusie, Mundtrockenheit, Dysphagie, Diarrhö, Stomatitis, Übelkeit, Verstopfung, Abdominalschmerz, Erbrechen, Ausschlag, Hauterkrankung, Xerose, Pruritus, Nagelerkrankung, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Fatigue, Gewichtsabnahme, Fieber, Schmerzen, Ödeme, Reaktion an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Transaminasenerhöhung und Gamma-Glutamyltransferase erhöht. Häufig: Sepsis, Pneumonie, Virusinfektion und Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom. **IA:** Talquetamab bewirkt die Freisetzung von Zytokinen, welche die Aktivität von Cytochrom P450-Enzymen unterdrücken können. Die Toxizität oder die Konzentrationen von Arzneimitteln, bei denen es sich um CYP-Substrate handelt, ist zu überwachen. Höchstes Risiko ab Beginn der Titationsphase bis zu 9 Tage nach der ersten Behandlungsdosis sowie während und nach dem Auftreten eines CRS. Weitere Informationen www.swissmedicinfo.ch. **Packungen:** 1 Durchstechflasche zu 3 mg/1.5 ml (Titrationsschritt); 1 Durchstechflasche zu 40 mg/1.0 ml (Behandlungsdosis). **Abgabekat:** A. **Ausführ. Informationen:** www.swissmedicinfo.ch oder www.swissmedicinfo.ch. Zulassungsinhaber: Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug (CH_CP-419483)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Fachinformation (TALVEY[®]) auf www.swissmedicinfo.ch. Referenzen können bei der Janssen-Cilag AG angefordert werden.

CH_CP-432229_0124

Rusfertid wurde in die aktuelle Standardbehandlung aufgenommen

Rusfertid ist ein Hepcidin-Mimetikum, das die Produktion roter Blutkörperchen bei Polycythaemia vera (PV)-Patienten kontrolliert, indem es die Verfügbarkeit von Eisen einschränkt.

- Die REVIVE-Studie (PTG-300-04; NCT04057040) untersucht Rusfertid und besteht aus drei Phasen.
- Einschlusskriterien: Diagnose einer PV; ≥ 3 therapeutische Aderlässe (TP) in den 28 Wochen vor Studieneinschluss mit oder ohne begleitende zytoreduktive Therapie (CYTO).
- Hier berichten die Autoren über die Ergebnisse der laufenden Open-Label-Extension (OLE) von REVIVE (Teil 3) und untersuchen die langfristige Stabilität des Ansprechens auf Rusfertid.

Studiendesign

- In Teil 1 (Woche 1-29) wurde die Behandlung mit Rusfertid mit 20 mg begonnen und individuell titriert, um den Hämatokrit ($<45\%$) zu kontrollieren; der Median lag bei 40 mg/Woche und war nach Erreichen einer therapeutischen Dosis relativ stabil.
- In Teil 2 (Woche 29-41), der verblindeten, randomisierten Entzugsphase, wurden die Patienten randomisiert und erhielten entweder weiterhin Rusfertid oder ein entsprechendes Placebo. Jeder randomisierte Patient, der auf die Behandlung ansprach oder nicht, konnte an Teil 3 (3-Jahres-OLE) teilnehmen.
- Die Prüfarzte können die Dosis von Rusfertid und CYTO nach Bedarf anpassen, um die PV-Symptome und das Blutbild zu kontrollieren. Während Teil 3 werden Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten und Ferritin untersucht, um die langfristige Dauerhaftigkeit des Ansprechens auf Rusfertid zu bestimmen.

Baseline

- In Teil 1 der REVIVE-Studie wurden 70 Patienten eingeschlossen, 59 wurden randomisiert und 58 wurden in die OLE-Studie (Teil 3) übernommen.
- Es wurden von den 70 eingeschlossenen Patienten 57 (81,4%) seit ≥ 1 Jahr, 46 (65,7%) seit $\geq 1,5$ Jahren und 24 (34,3%) seit ≥ 2 Jahren behandelt.
- In Teil 3 lag das Durchschnittsalter bei 57 Jahren (Spanne 27-77 Jahre).
- Zweiunddreißig (55,2%) der 58 Probanden wurden mit Phlebotomie (PHL) behandelt; 26 (44,8%) wurden gleichzeitig mit CYTO behandelt.
- Alle Patienten waren während der Behandlung im Wesentlichen phlebotomiefrei.

Behandlungsergebnisse

- Die mittlere Thrombozytenzahl stieg zunächst innerhalb von 4 Wochen nach Beginn der Rusfertid-Behandlung an, stabilisierte sich dann aber bis zur 9. Woche bei einem Anstieg von ca. 30%; die Thrombozytenzahl stieg auch nicht mit Erhöhung der Rusfertid-Dosis an.
- Die erhöhten Thrombozytenzahlen waren nicht mit Blutungen oder thrombotischen Ereignissen assoziiert und die Leukozytenzahlen waren stabil.
- Die Behandlung mit Rusfertid führte zu einem konstanten Hämatokritwert unter 45 % und zu einer allgemeinen Abnahme der Erythrozytenzahl. Dieser Effekt ging bei den Patienten, die in Teil 2 auf Placebo umgestellt wurden, vorübergehend verloren und kehrte nach Wiederaufnahme der Behandlung mit Rusfertid zurück.
- Vor Studieneinschluss waren die Eisenparameter mit einem systemischen Eisenmangel vereinbar (mittleres $[\pm SE]$ Ferritin 18,7 $[\pm 4,3]$ $\mu\text{g/L}$).
- Die Behandlung mit Rusfertid führte zu einer Verbesserung des Serumferritins in Richtung normaler Werte (mittleres $[\pm SE]$ Ferritin 148,6 $[\pm 18,6]$ $\mu\text{g/L}$ in Zyklus 15 während der OLE).

Fazit: Die REVIVE-OLLE-Studie hat laut den Studienautoren gezeigt, dass Rusfertid bei Patienten mit PV, die eine TP mit oder ohne CYTO erhalten, eine langfristige Kontrolle der HKT ohne Phlebotomie ermöglicht. Nach einem anfänglichen Anstieg der Thrombozytenzahlen blieben sowohl die Thrombozyten- als auch die Leukozytenzahlen während der Behandlung mit Rusfertid stabil. Rusfertid wurde in die aktuelle Standardbehandlung aufgenommen und wurde im Allgemeinen gut vertragen, wobei die meisten TEAEs Grad 1 oder 2 waren.

TF

Ellen K. Ritchie, Kristen Marie Pettit, Andrew T. Kuykendall, et al. Durability of Hematocrit Control in Polycythemia Vera with the First-in-Class Hepcidin Mimetic Rusfertid: Two-Year Follow up Results from the Revive Study. Abstract 745 - Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023.

Primären Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie MANIFEST-2 haben das Potenzial, das Behandlungsparadigma bei MF zu beeinflussen

Myelofibrose (MF) ist gekennzeichnet durch Knochenmarkfibrose, Anämie, Splenomegalie und MF-assoziierte Symptome. Diese Merkmale sind laut den Studienautoren das Ergebnis einer Dysregulation des JAK/STAT-Signalweges und einer BET-vermittelten Modulation von MF-Zielgenen. Pelabresib (CPI-0610; pela) ist ein oral verabreichbarer niedermolekularer Wirkstoff, der die BET-vermittelte Transkription von Genen hemmen soll, die an der Pathogenese der MF beteiligt sind. Präklinische Daten zeigen, dass die Kombination von Pela mit Therapien, die auf überlappende Signalwege wie JAK/STAT abzielen, das Potenzial hat, das Ansprechen durch Hemmung der molekularen Triebkräfte von MF zu verbessern. Die Phase-3-Studie MANIFEST-2 wurde auf Basis überzeugender Daten aus Arm 3 der laufenden Phase-2-Studie MANIFEST (NCT02158858) initiiert, in der die Kombination von pela mit Ruxolitinib (rux) bei JAK-Inhibitor (JAKi)-naiven Patienten mit MF untersucht wird. In Arm 3 der MANIFEST-Studie zeigten die primären Endpunktanalysen nach 24 Wochen bei den 84 eingeschlossenen Patienten eine SVR35 ($\geq 35\%$ ige Reduktion des Milzvolumens gegenüber dem Ausgangswert) bei 68% der Patienten und eine TSS50 ($\geq 50\%$ ige Reduktion des Gesamtsymptomscores [TSS] gegenüber dem Ausgangswert) bei 56% der Patienten (Mascarenhas, et al. 2023).

- MANIFEST-2 (NCT04603495) ist eine globale, randomisierte, doppelblinde, aktive Kontrollstudie der Phase 3 zu pela + rux im Vergleich zu Placebo + rux bei JAKi-behandlungsnaiven Patienten mit primärer MF, MF nach Polycythaemia vera oder MF nach essentieller Thrombozythämie.
- Ziel ist es, die Wirksamkeit und Sicherheit von pela + rux zu untersuchen. Hier stellen die Autoren das Studiendesign und die Basis-Patientenschichtung für MANIFEST-2 vor. Die Ergebnisse der primären Analyse von MANIFEST-2 werden am Meeting präsentiert.
- Die wichtigsten Einschlusskriterien sind ein DIPSS-Score von Intermediate-1 (Int-1) oder höher, eine Thrombozytenzahl von $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$, ein Milzvolumen von $\geq 450 \text{ cm}^3$ im CT oder MRT, ≥ 2 Symptome mit einem Durchschnittsscore von ≥ 3 oder ein TSS von ≥ 10 unter Verwendung des MFSAF v4.0, einer peripheren Blastenzahl $<5\%$ und einem ECOG Performance Status ≤ 2 .
- Die Randomisierung der Patienten erfolgte nach DIPSS-Risikokategorie (Int-1 vs. Int-2 vs. High), Thrombozytenzahl ($>200 \times 10^9/\text{L}$ vs. $100-200 \times 10^9/\text{L}$) und Milzvolumen ($\geq 1800 \text{ cm}^3$ $<1800 \text{ cm}^3$).
- Die doppelblinde Behandlung mit Pela (125-175 mg) oder Placebo wurde einmal täglich an 14 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht, gefolgt von einer 7-tägigen Pause, die als ein Behandlungszyklus betrachtet wurde.
- Rux (5-25 mg) wurde zweimal täglich in Abhängigkeit von der Thrombozytenzahl und dem Ansprechen der Milz über alle 21 Tage des Zyklus verabreicht.

Fazit: Die Phase-3-Studie MANIFEST-2 wurde auf der Grundlage überzeugender Daten aus der laufenden Phase-2-Studie MANIFEST initiiert, in der die Kombination von Pela und Rux in Arm 3 eine signifikante klinische Aktivität und ein krankheitsmodifizierendes Potenzial ohne klinisch relevante behandlungslimitierende Toxizitäten zeigte. MANIFEST-2 hat laut den Studienautoren die Patientenrekrutierung abgeschlossen und wird endgültige Ergebnisse zur Wirksamkeit der Kombinationstherapie bei JAKi-behandlungsnaiven Patienten mit MF liefern. Da DIPSS Int-1-Patienten in früheren randomisierten Studien bei MF ausgeschlossen oder unterrepräsentiert waren, wird MANIFEST-2 auch wichtige Erkenntnisse zur Bewertung der Vorteile eines Behandlungsbeginns in einem früheren Krankheitsstadium liefern. Die primären Ergebnisse der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie MANIFEST-2 zu Pela und Rux im Vergleich zu Placebo und Rux bei JAKi-behandlungsnaiven Patienten haben das Potenzial, das Behandlungsparadigma bei MF zu beeinflussen und werden auf der ASH-Jahrestagung 2023 vorgestellt.

TF

Raajit K. Rampal, Sebastian Grosicki, Dominik Chraniuk, et al. Pelabresib in Combination with Ruxolitinib for Janus Kinase Inhibitor Treatment-Naïve Patients with Myelofibrosis: Results of the MANIFEST-2 Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study. Abstract 628 - Präsentiert auf dem 65th ASH Annual Meeting and Exposition, 9.-12. Dezember, 2023.

IMPRESSUM

BERICHTERSTATTUNG

Prof. Dr. med. Christoph Renner
Dr. med. Thomas Ferber (TF)
Eleonore E. Droux

VERLAG

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

VERLEGERIN & PUBLIZISTISCHE LEITUNG

Eleonore E. Droux

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

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

CHEFREDAKTION

Thomas Becker

REDAKTION

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen
lic. phil. Christoph Sulser

COPYRIGHT

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

GERICHTSSTAND&ERFÜLLUNGORT

Zürich

DRUCK:

Werner Druck & Medien AG
Leimgrubenweg 9 • 4053 Basel

ISSN: 2813-0782

Beilage zu «**info@ONCO-SUISSE**»

SAVE THE DATE:

**66th ASH® Annual
Meeting and Exposition**
December 7-10, 2024 • San Diego, CA

