

Onkologie/ Hämatologie

Wie weiter gegen Krebs? Seite 2

**Behandlung des metasta-
sierten hormonsensitiven
Prostatakarzinom** Seite 4

**Zugang zu innovativen
Krebsmedikamenten
in Gefahr** Seite 12

**Die Onkologie
realisiert einen
Menschheitstraum** Seite 14



EMH Media

SCHWEIZERISCHER ÄRZTEVERLAG
EDITIONS MEDICALES SUISSES

ONKOLOGIE IM FOKUS –

Wir machen mehr als nur Medikamente



Die Indikationsbereiche Onkologie und Hämatologie sind die Schwerpunkte unseres ständig wachsenden Produktportfolios. Dieses umfasst Generika, Biosimilars sowie Supportive Care Medikamente.

Unser Aussendienst und der Innendienst in Bottmingen stehen Ihnen sehr gerne zur Verfügung.



Am Podiumsgespräch am SOHC-Kongress in Basel diskutierten Fachleute und die Politik über die Nationale Krebsstrategie.



Die CAR-T-Zell-Therapie bei Patienten ist eine innovative Form der zellulären Immuntherapie.



Die vom Bundesrat vorgeschlagenen Änderungen über die Verordnung der Krankenversicherung verunmöglichen die Rückerstattung vieler innovativer Therapien.

EVENT

Podiumsgespräch SOHC-Kongress Basel
2 Wie weiter gegen Krebs?

EINBLICK

Ist mehr besser?
4 Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms

PRAXIS

Erste Erfahrungen in der Schweiz
6 CAR-T-Zell-Therapie bei Patienten mit Myelom

FORSCHUNG

Spezifisches Follow-up nötig
10 Sekundäre Immundefekte bei hämato-onkologischen Patienten

AKTUELL

Unerwünschte Nebenwirkungen
12 Zugang zu innovativen Krebsmedikamenten in Gefahr

SCHLAGLICHTER

Jubiläumsschlaglicht: Onkologie
14 Die Onkologie realisiert einen Menschheitstraum

Verlag

Projektmanagement: George Sarpong, Leitender Chefredaktor, EMH
Tamy Markowitsch, Verantwortliche kommerzielle Redaktion, EMH
Die Inhalte der Expertenberichte unterstehen der redaktionellen Verantwortung der jeweiligen Autorinnen und Autoren.
Hinweis: Die angegebenen Dosierungen, Indikationen und Applikationsformen, vor allem von Neuzulassungen, sollten mit den Fachinformationen der verwendeten Medikamente verglichen werden.
Anzeigen: Markus Will, Leiter Sales, Tel. +41 (0)61 467 85 97, markus.will@emh.ch
EMH Schweizerischer Ärzteverlag AG, Farnsburgerstrasse 8, 4132 Muttens, Tel. +41 (0)61 467 85 55, info@emh.ch, www.emh.ch

PR-Beiträge

Raymed Imaging AG, 8304 Wallisellen
digiralCray AG, 6300 Zug

Copyright

Die kommerzielle Nutzung ist nur mit ausdrücklicher vorgängiger Erlaubnis von EMH und auf der Basis einer schriftlichen Vereinbarung zulässig. Alle weiteren Informationen finden Sie unter: www.emh.ch/emh/rechte-und-lizenzen

Auflage

Das EMH-Special ist eine Beilage zur *Schweizerischen Ärztezeitung*; und zum *Swiss Medical Forum*. Deutsch: 27 000

Bilder

Adobe Stock

Druck

Stämpfli Kommunikation, staempfli.com



Von links nach rechts: Prof. Jakob Passweg, Nationalrätin Flavia Wasserfallen, Dr. Linda Nartey, Dr. Michael Röthlisberger, Dr. Lukas Engelberger und Moderatorin Franziska Lenz.

Podiumsgespräch

Wie weiter gegen Krebs?

Braucht die Schweiz wieder eine nationale Krebsstrategie? Die Teilnehmenden eines Podiumsgesprächs Mitte November waren sich nicht einig. Klar wurde aber: Die Koordination der Akteure kann weiter verbessert werden. Von Adrian Ritter

Zwischen 2001 und 2020 hatte die Schweiz zuerst nationale Krebsprogramme und anschliessend eine nationale Strategie gegen Krebs [1]. Seither hat das «Oncosuisse Forum» als nationales Netzwerk den Auftrag, die Akteure und Aktivitäten im Krebsbereich zu koordinieren [2]. Derzeit erstellt Oncosuisse einen Masterplan 2030 als Diskussions- und Handlungsgrundlage für die kommenden Jahre [3].

Reicht das – oder braucht die Schweiz erneut eine nationale Krebsstrategie? Zu dieser Frage gingen Mitte November an einem Podiumsgespräch im Rahmen des 5. Swiss Oncology and Hematology Congress (SOHC) in Basel die Meinungen auseinander.

Ja, es braucht eine nationale Krebsstrategie – diese Ansicht vertraten Prof. Jakob Passweg, Chefarzt Hämatologie am Universitätsspital Basel und Präsident von Oncosuisse, Dr. Michael Röthlisberger als Geschäftsführer von Oncosuisse sowie SP-Nationalrätin Flavia Wasserfallen, Präsidentin des Dachverbands schweizerischer Patientenstellen. Dass es keine neue nationale Krebsstrategie braucht, diese Ansicht vertraten Dr. Linda Nartey, Leiterin des Direktionsbereichs Prävention und Gesundheitsförderung im Bundesamt für Gesundheit, und Dr. Lukas Engelberger als Vorste-

her des Gesundheitsdepartements des Kantons Basel-Stadt und Präsident der Schweizerischen Gesundheitsdirektorenkonferenz (GDK).

DER WEISSE FLECK

Oncosuisse-Geschäftsführer Röthlisberger argumentierte, die WHO fordere alle Länder auf, nationale Krebsstrategien zu entwickeln. Die Europäische Union wie auch zahlreiche Nachbarstaaten hätten entsprechende Pläne vorgelegt: «Die Schweiz ist ein weisser Fleck auf der Landkarte.»

GDK-Präsident Engelberger wehrte sich gegen das Bild vom weissen Fleck: Die Schweiz habe durchaus eine strategische Orientierung und eine enge Koordination im Bereich Krebs. Nicht jede Strategie benötige immer eine formale Folgestrategie – die zu erstellen wiederum Ressourcen binde. Der Schweiz fehle es trotzdem an einer von der öffentlichen Hand beauftragten und getragenen Strategie, sagte Röthlisberger. Auch Flavia Wasserfallen wünscht sich ein «verbindliches Instrument», das unter Beteiligung von Bund und Kantonen erarbeitet werde und entsprechend eine grosse politische Bedeutung habe.

ZU ENGE SICHT AUF KREBS

Auch im Parlament war die Frage nach einer neuen Nationalen Krebsstrategie im Frühling 2022 aufgeworfen worden. Bundesrat Alain Berset argumentierte damals in seiner Antwort auf eine Interpellation [4] unter anderem aus folgenden Gründen dagegen: Das Thema Krebs sei inzwischen in die Nationale Strategie zur Prävention nichtübertragbarer Krankheiten (NCD-Strategie [5]) aufgenommen worden, und mit dem Oncosuisse Forum bestehe ein vernetzender Akteur im Bereich Krebs.

«Die Schweiz ist ein weisser Fleck auf der Landkarte.»

Dr. Michael Röthlisberger

Röthlisberger anerkannte zwar den Wert der NCD-Strategie, allerdings sei diese nur auf die Prävention ausgerichtet und umfasse nicht Aspekte wie Behandlung und Nachsorge. Ausserdem sei krebsspezifische Prävention in der NCD-Strategie nicht berücksichtigt.

Linda Nartey vom BAG bezweifelte, dass eine nationale Strategie ausschliesslich zu Krebs sinnvoll sei und den erhofften Nutzen bringe. Nötig seien eine grundsätzlich koordinierte Versorgung und eine Koordination der Akteure im Gesundheitswesen, die über das Thema Krebs hinausgehe.

FÖDERALISMUS ABSCHAFFEN?

Schon heute geschehe viel Koordination im Bereich Krebs, war auf dem Podium mehrmals zu hören. Allerdings sei durchaus nicht alles optimal abgestimmt, sagte Oncosuisse-Präsident Passweg. So seien die Kantone beispielsweise unkoordiniert unterwegs, was das Lungenkrebs-Screening anbelange. Auch die Darmkrebs-Früherkennung werde von Kanton zu Kanton unterschiedlich gehandhabt. «Die Frage ist: Sind wir maximal gut aufgestellt? Die Antwort: Nein.

Mit einer besseren Koordination können wir noch mehr erreichen», so Passweg. Dazu brauche es eine nationale Übersicht. Im Vergleich mit den Gesamtkosten des Gesundheitswesens sei der Aufwand für eine noch bessere Koordination gering.

Wer keine Unterschiede zwischen den Kantonen wolle, müsse den Föderalismus abschaffen, erwiderte Engelberger. Allerdings dürfe man nicht vergessen, dass der Föderalismus es den Kantonen auch erlaube,

innovative Ideen im kleinen Rahmen zu testen. Sie könnten damit auch schneller sein als eine Lösung auf Bundesebene.

WARTEN AUF DEN MASTERPLAN

Für Röthlisberger hat die Situation seit dem Ende der Nationalen Strategie gegen Krebs Ende 2020 einen gewichtigen weiteren Nachteil: Die Krebsorganisationen müssten die Kosten für die Arbeit im Rahmen des Oncosuisse Forums jetzt selber tragen. «Das ist langfristig nicht möglich», so Röthlisberger. Eine private Finanzierung stiess bei den Befürwortern einer neuen nationalen Strategie auf Skepsis. Oncosuisse sei derzeit dabei, Partnerschaften mit der Pharmaindustrie zu etablieren, sagte Röthlisberger. Für eine unabhängige nationale Krebsstrategie könne die Industrie allerdings nicht Hauptsponsor sein.

Für Engelberger und Nartey ist das weitere Vorgehen klar: Es gelte, den Masterplan 2030 von Oncosuisse abzuwarten. Dieser müsse konkret aufzeigen, wo im Krebsbereich Lücken und damit Handlungsbedarf bestehen. Den Krebsorganisationen stehe es aber schon jetzt jederzeit frei, sich mit konkreten Anliegen und Vorschlägen zur Verbesserung der Koordination an die Gesundheitsdirektorenkonferenz zu wenden.

«Die Frage ist: Sind wir maximal gut aufgestellt? Die Antwort ist: Nein.»

Prof. Jakob Passweg

Fazit: Es geschieht schon viel Koordination im Bereich Krebs. Ein noch stärker koordiniertes Vorgehen ist für alle Podiumsteilnehmenden wünschenswert und möglich. Insofern sei man mit den Ansichten nicht so weit voneinander entfernt, meinte Moderatorin Franziska Lenz von der Krebsliga Schweiz. Ob es für eine weitergehende Koordination aber erneut einer nationalen Strategie bedürfe, bei diesem Punkt blieben die Meinungen geteilt.

Hinweise

- <https://www.nsk-krebsstrategie.ch>
- <https://www.oncosuisse.ch/oncosuisse-das-projekt>
- <https://www.oncosuisse.ch/projekte-aktivitaeten/masterplan-2030/>
- <https://www.parlament.ch/de/ratsbetrieb/amtliches-bulletin/amtliches-bulletin-die-verhandlungen?SubjectId=56580>
- <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home/strategie-und-politik/nationale-gesundheitsstrategien/strategie-nicht-uebertragbare-krankheiten.html>

Erste Erfahrungen in der Schweiz

CAR-T-Zell-Therapie bei Patienten mit Myelom

Die CAR-T-Zell-Therapie (CAR: chimeric antigen receptor) ist eine innovative Form der zellulären Immuntherapie, die auf der Infusion von *ex vivo* genetisch veränderten, Tumor-gerichteten T-Lymphozyten beruht.

Von Dilara Akhoundova Sanoyan, Ulrike Bacher, Michael Daskalakis, Thomas Pabst

EINLEITUNG

Neben den bereits breit angewandten Immuncheckpoint-Inhibitoren sowie den Therapien mit monoklonalen und bispezifischen Antikörpern stellen CAR-T-Zellen eine weitere Säule der Krebsimmuntherapie und eine der vielversprechendsten Neuentwicklungen in der Krebsmedizin dar. In diesem Artikel fassen wir den Wirkungsmechanismus und die zugelassenen Indikationen zusammen und legen besonderes Augenmerk auf die neu in der Schweiz verfügbaren CAR-T-Zelltherapien für das refraktäre Multiple Myelom [1].

WAS IST EINE CAR-T-ZELL-THERAPIE?

CAR-T-Zellen sind T-Lymphozyten, die durch genomische *in vitro* Modifizierung einen neuen Oberflächenrezeptor exprimieren, der spezifisch bestimmte Tumorantigene erkennt. Die Erkennung dieser Tumorantigene führt zur Bindung der CAR-T-Zelle an die Tumorzelle, zur Aktivierung des Immunsystems und zur Zerstörung der Tumorzelle. Der Spender dieser T-Lymphozyten für die Herstellung solcher CAR-T-Zellen ist bislang in der Regel der Patient selbst (autologe CAR-T-Zell-Therapie). Jedoch ist auch ein allogener Donor (al-

logene CAR-T-Zell Therapie) denkbar, wenngleich dieses Verfahren noch nicht kommerziell angewendet wird. Die CAR-T-Zell-Therapie ist eine höchst Tumorspezifische Immuntherapie.

AKTUELLE INDIKATIONEN FÜR DIE CAR-T-ZELL-THERAPIE IN DER SCHWEIZ

Aktuell sind in der Schweiz drei CD19-gerichtete CAR-T-Zell-Therapien für lymphatische Krebserkrankungen zugelassen. Tisagenlecleucel (Kymriah®) kann bei akuter lymphatischer B-Zell-Leukämie (B-Zell-ALL) in der refraktären oder rezidierten Situation nach einer allogenen Stammzelltransplantation oder nach mindestens zwei konventionellen Therapielinien eingesetzt werden. Die zweite zugelassene Indikation ist das nach mindestens zwei Therapielinien rezidierte oder refraktäre diffus grosszellige B-Zell-Lymphom (DLBCL). Axicabtagen-Ciloleucel (Yescarta®), eine weitere gegen CD19 gerichtete CAR-T-Zell-Therapie, ist zugelassen für die Behandlung des rezidierten oder refraktären DLBCL und des primär mediastinalen grosszelligen B-Zell-Lymphoms (PMBCL), jeweils nach mindestens zwei Linien Systemtherapie [2]. Brexucabtagen-Auto-

leucel (Tecartus®) darf beim rezidierten oder refraktären Mantelzell-Lymphom (MCL) [3], mit Progress nach einem Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor und mindestens zwei vorherigen Therapielinien, eingesetzt werden.

NEUE ENTWICKLUNGEN IN DER CAR-T-ZELL-THERAPIE IN DER SCHWEIZ

Aktuell sind in der Schweiz drei CD19-gerichtete CAR-T-Zell-Therapien für das Multiple Myelom von Swissmedic zugelassen worden. Idecabtagenum vicleucel (ide-cel, Abecma®) ist gerichtet gegen das B-Cell Maturation Antigen (BCMA), das auf der Oberfläche maligner Plasmazellen stark und selektiv exprimiert wird [4]. BCMA, auch bekannt als CD269, spielt eine wichtige Rolle in der Progression des Multiplen Myeloms [4]. Die aktuellen Voraussetzungen für den Einsatz dieser Therapie sind eine Vorbehandlung mit drei Myelom-aktiven Substanzklassen (Proteasom-Inhibitoren, immunmodulatorische Substanzen und Anti-CD38-Antikörper) sowie eine erneute Krankheitsprogression. Die Zulassung erfolgte auf der Basis der Ergebnisse der Phase 2 Studie KarMma-1. Diese Studie zeigte eine globale Ansprechrate von 73 %, mit komplettem Ansprechen bei 33 % der Patienten [5]. Bei der Zieldosierung von 450×10^6 Zellen lag die Ansprechrate gar bei 81 %. Das mediane Überleben lag bei 19,4 Monaten [5]. Als wichtigste Nebenwirkungen traten das für CAR-T-Zell-Therapien typische Cytokine Release Syndrome (CRS) bei 96 % der Patienten (jedoch nur 6 % CTCAE Grad 3 oder höher) und Neurotoxizität bei 20 % der Patienten (6 % mit mindestens CTCAE Grad 3) auf [5, 6].

Alternative BCMA-gerichtete Therapien zeigen deutlich tiefere Ansprechraten, exemplarisch der BCMA-CD3-bispezifische Antikörper Teclistamab mit einer Ansprechrate von 65 % [7], und das Antibody-Drug Konjugat Belantamab-Mafodotin mit 32 % [8, 9]. Die Phase-3-Studie KarMma-3 untersucht die Wirksam-

keit der Behandlung mit Idecabtagenum vicleucel, die randomisiert 2:1 mit einer bisher verfügbaren Standardbehandlung des refraktären Multiplen Myeloms verglichen wird [10]. Herstellung, Wirkungsmechanismen und Ablauf der BCMA-gerichteten CAR-T-Zell-Therapie sind in der Abbildung 1 schematisiert.

Aktuell wird an der Universitätsklinik für Medizinische Onkologie des Inselspitals der erste Patient in der Schweiz kommerziell mit Myelom-gerichteter CAR-T-Zell-Therapie mit Ide-cel (Abecma®) behandelt.

PATIENTENFALL

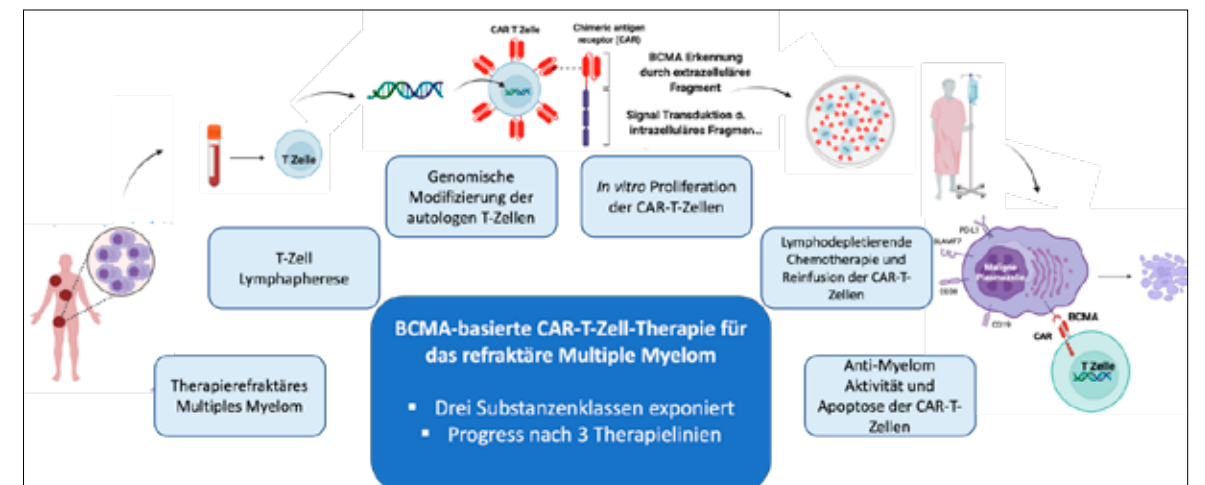
Ein mittlerweile 74-jähriger Patient wurde im Juni 2006 erstdiagnostiziert mit einem Multiplen Myelom IgG kappa im initialen Stadium I (nach R-ISS). Das initiale Staging zeigte eine Knochenmarkinfiltration von 50 % und eine isolierte Osteolyse in linken Humerus. In der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) zeigte sich eine Deletion 13q.

Der Patient erhielt zunächst eine Erstlinien-Induktion mit vier Zyklen Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd), gefolgt von Hochdosis-Chemotherapie (HD-CT) mit Melphalan und autologer Stammzell-Transplantation (ASZT). Es wurde eine komplette Remission erzielt.

Zwischen März 2007 und Dezember 2021 rezidierte die Myelom-Erkrankung bisher zehn Mal. Zum Einsatz kamen: eine zweite HD-CT gefolgt von ASZT und Erhaltungstherapie mit Lenalidomid; eine Drittlinientherapie mit Lenalidomid und Dexamethason, Folgetherapielinien mit Bortezomib und Dexamethason, Lenalidomid und Dexamethason, Daratumumab-Monotherapie, Carfilzomib und Dexamethason, Pomalidomid-Dexamethason, und zuletzt Pomalidomid, Elotuzumab und Dexamethason.

Im Februar 2022 zeigten sich erneut steigende Myelom-Parameter. Die Situation des Patienten wurde am

Abbildung 1: Herstellung, Wirkungsmechanismen und Ablauf der BCMA-gerichteten CAR-T-Zell-Therapie für das refraktäre Multiple Myelom. © ■■■



Myelom-Tumorboard des Hämatonkologischen Zentrums des Inselspitals diskutiert, wo eine Empfehlung zur BCMA-basierten CAR-T-Zell-Therapie mit ide-cel (Abecma®) gestellt wurde. Der Patient befand sich weiterhin in einem erfreulich guten Allgemeinzustand (ECOG-Performance-Status 0). Die aktuelle Knochenmarkbiopsie zeigte eine 10% Infiltration durch klonale Plasmazellen, und in der Bildgebung (FDG-PET-CT) zeigten sich die bekannten Osteolysen, jedoch ohne erhöhte metabolische Aktivität. Eine erfolgreiche Lymphotapherese erfolgte im April 2022. Nach lymphodepletierender Chemotherapie mit Cyclophosphamid und Fludarabin, erfolgte die Reinfusion der CAR-T-Zellen Anfang Juni 2022 bei diesem ersten Patienten, der im kommerziellen Rahmen mit einer Myelom CAR-T-Zell-Therapie behandelt wird in der Schweiz. Als durchaus erwartete Nebenwirkung kam es zum Auftreten eines CRS Grad 1 und einer CAR-T-Zell induzierten Hepatopathie Grad 2. Die Frühevaluation mittels Knochenmarkbiopsie zwölf Tage nach CAR-T-Zell Reinfusion zeigte eine Reduktion des Plasmazellanteils in der Flowzytometrie (zehnfach). Die übliche Reevaluation des Knochenmarks wird drei und sechs Monate nach CAR-T-Zell-Therapie erfolgen.

Zuvor wurden innerhalb der KarMMA-3-Studie bislang am Inselspital Bern im Jahr 2021 insgesamt fünf Patienten mit fortgeschrittenem Multiplen Myelom mit Ide-cel erfolgreich behandelt.

DISKUSSION UND ZUKUNFTSPERSPEKTIVE

Die BCMA-gerichtete CAR-T-Zell-Therapie mit Ide-cel zeigte in Studien eine in intensiv vorbehandelten Myelom-Patienten zuvor unerreichte hohe Ansprechrate (73–82%) und eine mediane Überlebensdauer (19,4 Monate) [5]. Hierbei korrelierte eine geringere Tumorlast mit besserem Ansprechen [11]. Aufgrund der potenziellen Toxizität sowie in Anbetracht der derzeit sehr hohen Kosten der CAR-T-Zell-Therapie ist eine optimale Auswahl der Patienten von Bedeutung.

Weitere Myelom-gerichtete CAR-T-Zell-Therapien sind in klinischer Entwicklung. Ciltacatagene-autocel (Cilta-cel, JNJ-4528) hat zwei BCMA-Erkennungsdomänen pro CAR-Konstrukt. Die Phase 1b/2 CARTITUDE-1-Studie zeigte nach zwei Jahren Follow-up sogar noch höhere Ansprechraten von 98%, mit 82,5% stringenten kompletten Remissionen (sCR) [12]. Die Phase-3-CARTITUDE-5-Studie (NCT04923893) vergleicht die Wirkung von Cilta-cel in Kombination mit einer Induktionstherapie mit VRd zu VRd allein bei Patienten mit neu diagnostiziertem nicht ASZT-taugliche Multiplem Myelom [13]. Diese Studie ist seit Mai 2022 in der Universitätsklinik für Medizinische Onkologie des Inselspitals Bern offen. Weitere BCMA-gerichtete CAR-T-

Zell-Therapien befinden sich derzeit in Entwicklung [14], daneben auch Anti-Myelom-CAR-T-Zell-Therapien, die gegen andere Myelom-Antigene gerichtet sind (z.B. MCARH109 gegen GPRC5D) [15].

Bislang ist Ide-cel (Abecma®) die einzige Myelom-gerichtete CAR-T-Zell-Therapie mit Zulassung in der Schweiz. Im Rahmen eines nationalen Myelom-Tumorboards, das derzeit monatlich stattfindet, werden Myelom-Patienten mit Indikation zur CAR-T-Zell-Therapie besprochen und nach definierten Kriterien priorisiert. Zusätzlich wurde Cilta-cel im März dieses Jahres von der FDA zugelassen und hat gleichzeitig eine positive Empfehlung von der EMA erhalten. Die Zulassung in der Schweiz wird wohl Ende 2022 erwartet.

Zusammenfassend ist die CAR-T-Zell-Therapie eine dringlich erwartete, hochwirksame und vielversprechende neue Therapie für Patienten mit intensiv vorbehandeltem Multiplem Myelom.

Literaturverzeichnis

- 1 Brechbühl, S., Bacher, U., Jeker, B. & Pabst, T. Real-World Outcome in the pre-CAR-T Era of Myeloma Patients Qualifying for CAR-T Cell Therapy. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 13, e2021012, doi:10.4084/mjhid.2021.012 (2021).
- 2 Nydegger, A. et al. Transformed Lymphoma Is Associated with a Favorable Response to CAR-T-Cell Treatment in DLBCL Patients. *Cancers (Basel)* 13, doi:10.3390/cancers13236073 (2021).
- 3 Mathys, A. et al. Outcome of patients with mantle cell lymphoma after autologous stem cell transplantation in the pre-CAR T-cell era. *Hematol Oncol* 40, 292-296, doi:10.1002/hon.2952 (2022).
- 4 Shah, N., Chari, A., Scott, E., Mezzi, K. & Usmani, S. Z. B-cell maturation antigen (BCMA) in multiple myeloma: rationale for targeting and current therapeutic approaches. *Leukemia* 34, 985-1005, doi:10.1038/s41375-020-0734-z (2020).
- 5 Munshi, N. C. et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine* 384, 705-716, doi:10.1056/NEJMoa2024850 (2021).
- 6 Pabst, T. et al. Analysis of IL-6 serum levels and CAR T cell-specific digital PCR in the context of cytokine release syndrome. *Exp Hematol* 88, 7-14.e13, doi:10.1016/j.exphem.2020.07.003 (2020).
- 7 Usmani, S. Z. et al. Teclistamab, a B-cell maturation antigen- and CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajestEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *The Lancet* 398, 665-674, doi:10.1016/S0140-6736(21)01338-6 (2021).
- 8 Lonial, S. et al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 21, 207-221, doi:10.1016/S1470-2045(19)30788-0 (2020).
- 9 Lonial, S. et al. Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. *Cancer* 127, 4198-4212, doi:10.1002/cncr.33809 (2021).
- 10 Delforge, M. et al. KarMMA-3: A Phase 3 Study of Idecabtagene Vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-Directed CAR T Cell Therapy Vs Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 136, 24-25, doi:10.1182/blood-2020-137156 (2020).
- 11 Shah, N. et al. Baseline Correlates of Complete Response to Idecabtagene Vicleucel (ide-cel, bb2121), a BCMA-Directed CAR T Cell Therapy in Patients with Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Subanalysis of the KarMMA Trial. *Blood* 138, 1739-1739, doi:10.1182/blood-2021-148375 (2021).
- 12 Berdeja, J. G. et al. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 398, 314-324, doi:10.1016/S0140-6736(21)00933-8 (2021).
- 13 Dytfeld, D. et al. Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone (VRd) Followed By Ciltacabtagene Autoleucel Versus VRd Followed By Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) Maintenance in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Intended for Transplant: A Randomized, Phase 3 Study (CARTITUDE-5). *Blood* 138, 1835-1835, doi:10.1182/blood-2021-146210 (2021).
- 14 Yu, B., Jiang, T. & Liu, D. BCMA-targeted immunotherapy for multiple myeloma. *Journal of Hematology & Oncology* 13, 125, doi:10.1186/s13045-020-00962-7 (2020).
- 15 Maillankody, S. et al. Phase I First-in-Class Trial of MCARH109, a G Protein Coupled Receptor Class C Group 5 Member D (GPRC5D) Targeted CAR T Cell Therapy in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 138, 827-827, doi:10.1182/blood-2021-153204 (2021).

Korrespondenz:

Thomas Pabst
Inselspital,
Universitätsklinik für
medizinische Onkologie,
3010 Bern,
thomas.pabst[at]insel.ch

MIT JEDER EINZELNEN ZELLE GEBEN PATIENTEN ALLES – GENAU DAS TUN WIR AUCH.

Das Potenzial der Zelltherapie ruht in jedem einzelnen Patienten. Damit dieses optimal genutzt wird, investieren wir in nachhaltige Partnerschaften im Gesundheitswesen, treiben eine innovative Zelltherapieforschung voran und setzen auf effiziente Herstellungsprozesse.



Verfolgen Sie den Bau unserer europäischen Herstellungsstätte in Echtzeit.

Im Zuge des kontinuierlichen Commitments von Bristol Myers Squibb investieren wir in den Standort Europa mit einer neuen Herstellungsstätte für Zelltherapien in Leiden, Niederlande. Der Ausbau unserer globalen Herstellungskapazitäten wird uns dabei unterstützen, unsere Therapien für mehr Patientinnen und Patienten schneller zur Verfügung zu stellen.



Abbildung 1: SIDs im hämato-onkologischen Umfeld [3].

Spezifisches Follow-up nötig

Sekundäre Immundefekte bei hämato-onkologischen Patienten

Sekundäre Immundefekte (SID) können infolge extrinsischer Einflüsse wie Mangelernährung, HIV und onkologischer Erkrankungen auftreten oder werden durch medikamentöse Interventionen (iatrogen) ausgelöst [1–3]. Gerade im onkologischen Umfeld kommt es daher häufig zu sekundären Immundefekten, die ein spezifisches Follow-up benötigen. Von Dr. Christoph Schneider



ZUR PERSON

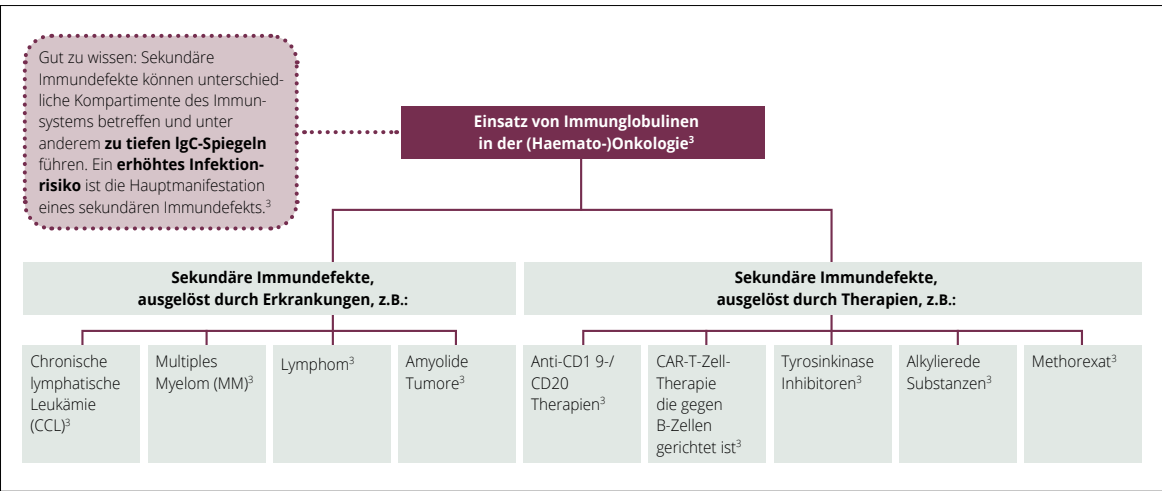
Dr. Christoph Schneider Head of Marketing and Sales, CSL Behring

Während primäre Immundefekte einen genetischen Ursprung haben, werden sekundäre Immundefekte durch Krankheiten, Mangelernährung oder spezifische therapeutische Interventionen ausgelöst [3]. Die Prävalenz eines sekundären Immundefekts ist bis zu 30-mal höher als die eines primären Immundefekts, wobei die Tendenz steigend ist [3].

Aufgrund einer reduzierten Immunantwort, unter anderem infolge unzureichenden IgG-Spiegels im Serum, ist eine erhöhte Infektanfälligkeit charakteristisch für sekundäre Immundefekte [3]. Über viele Jahre war die spezifische Substitution von IgG durch die Verabreichung von Immunglobulinen auf zwei onkologische Indikationen (Multiples Myelom und chronisch lymphatische Leukämie) beschränkt. Seit 2018 werden jedoch unspezifische Immunglobuline von der European Medicines Agency (EMA) unter bestimmten Voraussetzungen für die Behandlung von sekundären Immundefekten unabhängig von der Grunderkrankung empfohlen [17]. Auch in der Schweiz sind sie seit einigen Monaten entsprechend zugelassen [4].

Gerade in der Therapie von hämatologischen und onkologischen Erkrankungen wird oft ein unspezifisches «B-Zell-Targeting» vorgenommen, was entsprechend mit der IgG-Synthese interferiert und so zu einer Hypogammaglobulinämie, also einem sekundären Immundefekt führen kann. Beispiele hierfür sind B-Zell-depletierende Antikörper wie beispielsweise Rituximab, Blinatumomab und Obinutuzumab oder CAR-T-Zell-Therapien (Abbildung 1) [5–10]. Auch Checkpoint-Inhibitoren, zum Beispiel für die Unterbrechung des PD-L1-Signalwegs, werden mit häufigen Infektionen assoziiert [16]. Sekundäre Immundefekte wurden jedoch auch als Folge von vielen weiteren therapeutischen Interventionen beschrieben, vorwiegend aufgrund einer allgemeinen anti-proliferativen Wirkung mit entsprechender Suppression des Immunsystems (Abbildung 1) [3]. Darunter fallen Tyrosinkinase-Inhibitoren, alkylierende Substanzen, aber auch Methotrexat [3].

Tyrosinkinase-Inhibitoren der unterschiedlichsten Anwendungsgebiete, wie zum Beispiel Sunitinib, das



für die Behandlung von Nierenzellkarzinomen, malignen gastrointestinalen Stromatumoren und neuroendokrinen Tumoren zugelassen ist [11], oder Imatinib (das unter anderem in der Behandlung von hämatologischen Malignomen, Dermatofibrosarkomen etc. [12] eingesetzt wird) können zu schweren Infektionen wie Pneumonie, Sepsis und Bronchitis führen [11].

Ibrutinib, ein weiterer Tyrosinkinase-Inhibitor, der zur Behandlung von verschiedenen Lymphomerkrankungen (u.a. Mantelzelllymphom, CLL, M. Waldenström etc.) eingesetzt wird [13], inhibiert irreversibel die Bruton-Tyrosinkinase (BTK). BTK ist essenziell für die IgG-Produktion von B-Zellen, wobei ein genetischer Defekt im BTK-Gen zu einer X-linked-Agammaglobulinämie führt, einem primären Immundefekt [14]. Entsprechend kann durch die BTK-Inhibition mittels Ibrutinib-Therapie auch ein sekundärer Immundefekt ausgelöst werden [3, 14].

Die Identifikation der Patienten, die letztlich von Substitutionstherapien profitieren, kann jedoch herausfordernd sein [16]. In einer retrospektiven Studie aus dem Jahr 2021 haben Stephen Jolles und Kollegen prädiktive Marker bei Patienten mit sekundären Immundefekten im Zusammenhang mit hämatologischen Malignomen untersucht, um Patienten mit einem erhöhten Risiko zukünftiger schwerer Infektionen zu identifizieren [16]. Hatten die Patienten in den zwölf Monaten vor der SID-Diagnose bereits mindestens drei Infekte (unabhängig vom Schweregrad), so stieg das Risiko nachfolgender schwerer Infektionen signifikant an. Dies erachteten die Autoren als optimalen prädiktiven Wert, unter anderem auch für die Evaluation einer allfälligen prophylaktischen IgG-Substitution [16].

Sekundäre Immundefekte sind das Resultat einer vielfältigen Gruppe von möglichen Auslösern. Vor allem die iatrogenen Auslöser wie anti-inflammatori-

sche und immunsupprimierende Medikamente erhöhten die Prävalenz von SIDs in den letzten Jahren [3]. Das Bewusstsein, dass SIDs durch Therapien ausgelöst werden können, ermöglicht im Einzelfall die frühzeitige Diagnose und damit verbunden eine adäquate Therapie der Patienten [3].

Literaturverzeichnis

- 1 Mazer et al.: Immunoglobulin Deficiency in Patients with Diabetes Mellitus, 2011. Volume 127, Issue 2, Supplement, Page AB12.
- 2 Sánchez-Ramón et al.: Primary and Secondary Immunodeficiency Diseases in Oncohaematology: Warning Signs, Diagnosis, and Management, Frontiers in Immunology, 2019, 10-586.
- 3 Patel Smita Y et al.: The Expanding Field of Secondary Antibody Deficiency: Causes, Diagnosis, and Management. Frontiers in Immunology, 2019, 10-33.
- 4 Fachinformation Privigen®, Stand Oktober 2020, publiziert auf www.swissmedinfo.ch.
- 5 Fachinformation BLINCYTO®, Stand Februar 2021, publiziert auf www.swissmedinfo.ch.
- 6 Fachinformation MabThera®, Stand Juli 2020, publiziert auf www.swissmedinfo.ch.
- 7 Fachinformation Gazyvaro®, Januar 2021, publiziert auf www.swissmedinfo.ch.
- 8 Fachinformation Truxima®, Stand August 2020, publiziert auf www.swissmedinfo.ch.
- 9 Fachinformation YESCARTA®, Stand Januar 2021, publiziert auf www.swissmedinfo.ch.
- 10 Fachinformation KYMRIAH®, Stand Mai 2020, publiziert auf www.swissmedinfo.ch.
- 11 Fachinformation Sutent®, Stand Februar 2021, publiziert auf www.swissmedinfo.ch.
- 12 Fachinformation Glivec®, Stand September 2020, publiziert auf www.swissmedinfo.ch.
- 13 Fachinformation IMBRUVICA®, Stand Januar 2021, publiziert auf www.swissmedinfo.ch.
- 14 Reinwald et al.: Risk of Infectious Complications in Hemato-Oncological Patients Treated with Kinase Inhibitors. Biomarker Insights 2015:10(S3) 55–68 doi: 10.4137/Bmi. S22430.
- 15 Fachinformation Keytruda®, Stand März 2021, publiziert auf www.swissmedinfo.ch.
- 16 Stephen Jolles et al. (2021): Risk factors for severe infections in secondary immunodeficiency: a retrospective US administrative claims study in patients with hematological malignancies, Leukemia & Lymphoma. DOI: 10.1080/10428194.2021.1992761
- 17 EMA/CHMP/BPWP/94038/2007 rev. 05 (Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration [IVIg]).

Unerwünschte Nebenwirkungen

Zugang zu innovativen Krebsmedikamenten in Gefahr

Die vom Bundesrat vorgeschlagenen Änderungen der Verordnung über die Krankenversicherung (KVV) kommen einem Kahlschlag gleich und verunmöglichen die Rückerstattung vieler innovativer Therapien.

Von Alison Dziarmaga



ZUR PERSON

Alison Dziarmaga
Head of Oncology,
AstraZeneca
Switzerland

Insbesondere bei seltenen Erkrankungen, bei an Krebs erkrankten Kindern und zunehmend auch bei Erwachsenen muss oft auf eine Behandlung zurückgegriffen werden, die noch nicht über den Standardprozess in der obligatorischen Krankenversicherung vergütet wird. In den meisten Fällen ist das Medikament zwar bereits zugelassen und auf der Spezialitätenliste, jedoch noch nicht in der spezifischen Indikation. Für solche Ausnahmefälle gibt es derzeit ein Notventil, damit die Behandlung von der Krankenversicherung gedeckt werden kann: Artikel 71a–d der Verordnung über die Krankenversicherung (KVV).

Ebenjenes Notventil in der KVV möchte der Bundesrat nun ändern. Das Ende der Vernehmlassungsfrist im September 2022 erlaubt, ein vorläufiges Urteil zu ziehen. Dieses ist teils vernichtend. Nicht nur wir forschenden pharmazeutischen Firmen im Verband Interpharma, auch viele andere Akteure kritisieren, dass mit den geplanten Änderungen die Vergütung von solchen Einzelfallanwendungen quasi verunmöglicht wird. In einem gemeinsamen Statement weisen 21 Organisationen vom Dachverband der Ärzte (FMH) über die Schweizerische Gesellschaft für Medizinische On-

kologie (SGMO) bis zum Spitalverband (H+) die Änderungen zurück, da «Patientinnen und Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen [...] je länger, je weniger den dringend benötigten Zugang zu innovativen Therapien» erhielten. Auch Oncosuisse, der Zusammenschluss von acht Schweizer Organisationen, die sich der Bewältigung von Krebserkrankungen widmen, warnt in ihrer Stellungnahme, dass Teile der Änderungen zu einer «unerhörte[n] Diskriminierung von Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankungen und insbesondere von krebskranken Kindern» führen würden.

STRUKTURELLE PROBLEME IN DER VERGÜTUNG FÜHREN ZUR ÜBERLASTUNG

Grundsätzlich betrachtet, sind die Ausnahmeartikel eine Erfolgsgeschichte. Durch sie ist es möglich, dass Patientinnen und Patienten raschen Zugang zu dringend benötigten Behandlungen bekommen – unabhängig von den oft langwierigen ordentlichen Zulassungs- und Rückvergütungsverfahren. Nun drohen die Artikel 71a–d KVV aber Opfer ihres Erfolgs zu werden.

Das System braucht eine Reform und keinen Kahlschlag.

Die Zahl der Fälle ist in den letzten Jahren auf fast 40 000 jährlich angestiegen. Dies ist nicht zuletzt auf immer langwierigere Vergütungsentscheidungen zurückzuführen. Patientinnen und Patienten in der Schweiz warten immer länger auf ordentlichen Zugang zu innovativen Medikamenten. Laut Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) hätte das Bundesamt für Gesundheit (BAG) in der Regel innerhalb von 60 Tagen ab der definitiven Zulassung durch Swissmedic über die Aufnahme eines Medikaments in die Spezialitätenliste zu entscheiden. In der Realität entfernen wir uns jedoch immer weiter davon. 2021 betrug die mediane Dauer von der Zulassung bis zur Aufnahme in die Spezialitätenliste 217 Tage und damit mehr als dreimal so lang wie vorgesehen. Es herrscht also ein strukturelles Problem, das einen schnellen und gleichberechtigten Patientenzugang zu neuen und innovativen Medikamenten behindert.

Dieses strukturelle Problem führt dazu, dass bei immer mehr Patientinnen und Patienten auf die Ausnahmeartikel 71a–d KVV zurückgegriffen werden muss. Die Artikel werden so zweckentfremdet und dienen statt der Vergütung für dringende medizinisch begründete Einzelfälle immer mehr als neuer Standardmechanismus für die Refundierung neuer, innovativer Medikamente bzw. Behandlungsmöglichkeiten.

KAHLSCHLAG STATT REFORM

Vor diesem Hintergrund ist es verständlich, dass der Bundesrat aktiv werden möchte. Das aufwendige System der Einzelfallvergütung ist für eine immer grösser werdende Anzahl Fälle nicht praktikabel. Die Vorschläge, die vom Bundesrat gemacht werden, kommen jedoch einem Kahlschlag gleich. Statt die strukturellen Probleme in der Vergütung anzugehen, würde mit den geplanten Änderungen der Zugang in medizinisch begründeten Einzelfällen für Patientinnen und Patienten in den meisten Fällen verunmöglicht. Für die Vergütung im Ausnahmefall müsste neu mittels klinisch kontrollierter Studien ein Mehrnutzen von 35 Prozent zum «standard of care» aufgezeigt werden. Dieses starre hohe Kriterium kann gerade in der Onkologie und bei seltenen Erkrankungen oft nicht erfüllt werden, obwohl ein klarer, klinisch sinnvoller Nutzen für den Patienten oder die Patientin vorliegt. Als Konsequenz könnten diese Behandlungen in der Schweiz nicht mehr vergütet werden. Völlig zu Recht spricht daher FMH-Präsidentin Yvonne Gilli in der «NZZ am

Sonntag» vom 16. Oktober 2022 von einer «Katastrophe» und Valérie Braidi-Ketter, Co-Leiterin von Kinderkrebs Schweiz, von einer «dramatischen Notlage» für Betroffene.

Es darf nicht sein, dass schwerkranke Patientinnen und Patienten die Leidtragenden des Unwillens zu einer echten Reform sind. Die forschenden pharmazeutischen Unternehmen haben mit dem «rückvergüteten Innovationszugang» ein Konzept vorgelegt, um den Prozess der Aufnahme innovativer Medikamente in



die Spezialitätenliste zu beschleunigen und so die strukturellen Probleme anzugehen, die Druck auf die Einzelfallvergütung nach Artikel 71a–d KVV ausüben. Ebenso haben alle bisher im Text genannten Organisationen ihrer kritischen Auseinandersetzung mit den geplanten Änderungen das Angebot angeschlossen, an einer Neuausarbeitung konstruktiv mitzuarbeiten. Sie haben viele Verbesserungsvorschläge auf den Tisch gelegt, die auch die administrativen Anforderungen für Ärztinnen und Ärzte reduzieren würden.

Das System braucht eine Reform und keinen Kahlschlag. Wir stehen bereit für eine Neugestaltung, die den Zugang zu dringend benötigten Therapien sichert statt opfert.

Jubiläumsschlaglicht: Onkologie

Die Onkologie realisiert einen Menschheitstraum

Kein anderes medizinisches Gebiet hat aktuell so fundamentale Fortschritte in Diagnostik und Therapie erzielt. War bisher die Chemotherapie vorherrschend, stehen nun antikörperbasierte und zelluläre Immuntherapien sowie mutationsgerichtete «personalisierte» Tyrosinkinase im Vordergrund. Von Prof. em. Dr. med. Thomas Cerny

AUF DEM WEG ZUR PERSONALISIERTEN MEDIZIN

Weltweit gesehen ist Krebs die häufigste Todesursache überhaupt mit 10 Millionen Todesfällen im Jahr 2020. Die häufigste vermeidbare Ursache ist weiterhin der Tabakkonsum, gefolgt von Adipositas und Diabetes. Die Prognose und die Lebensqualität der onkologischen Patientinnen und Patienten in westlichen Ländern haben sich für die meisten Betroffenen in den letzten 20 Jahren eindrücklich und kontinuierlich verbessert. Dabei haben die zielgerichteten Therapien mit Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI), basierend auf immer präziserer molekulargenetischer Diagnostik und höher auflösender Bilddiagnostik, die «personalisierte Therapie» begründet. Dazu kam in den letzten zehn Jahren die 2018 nobelpreisgekrönte Entdeckung der antikörperbasierten Checkpoint-Inhibitoren, die Menschen mit weit fortgeschrittenem malignen Melanom heilen können. In den allerletzten Jahren sind es die zellulären, genetisch modifizierten T-Zell-Immuntherapien

(«chimeric antigen receptor T cells», CAR-T-Zellen), die den alten Traum weiter zur Wirklichkeit werden lassen: durch das körpereigene Immunsystem die auch bisher resistenten malignen Zellen hocheffizient und auch definitiv zu eliminieren.

FUNDAMENTALE ENTDECKUNGEN FÜR GEZIELTERE THERAPIEN

Um den Jahrtausendwechsel wurden in der Schweiz erstmals zwei der bis heute wirksamsten monoklonalen Antikörper zugelassen: Rituximab (1997), ein gegen CD20 gerichteter Antikörper zur Induktion bei an rezidiertem follikulären Lymphom Erkrankten, und Trastuzumab (2000), ein Antikörper gegen HER2 für HER2-positive Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. Dass es sich hier um epochale Therapie-durchbrüche handelte, wurde rasch ersichtlich: Lang anhaltende Remissionen und hochsignifikante Überlebensvorteile kombiniert mit sehr guter Verträglichkeit signalisierten den bis heute anhaltenden Auf-

bruch in das Zeitalter der Immuntherapien mit humanisierten monoklonalen Antikörpern. Da über 90% der B-Zell-Lymphome CD20 exprimieren, war schnell klar, dass letztlich fast alle Lymphompatienten von der Antikörpertherapie profitieren würden, was sich in der Folge auch bewahrheitete. Damals war allerdings eine tumoragnostische Zulassung noch nicht möglich, sodass für jede einzelne der mitunter sehr seltenen Tumorentitäten eigene Zulassungsdaten verlangt wurden.

Vier entscheidende Entwicklungen prägten die Onkologie der letzten 20 Jahre:

1. Die fundamentale Entdeckung, dass bei malignen Erkrankungen spezifische Mutationen der Tyrosinkinase (TK) für das unkontrollierte und aggressive Wachstum verantwortlich sind. Durch eine Mutationsanalyse in den malignen Zellen lässt sich damit eine auf bekannte Driver-Mutationen zugeschnittene, personalisierte TK-Therapie mit entsprechend hochspezifischen TK-Inhibitoren einsetzen. Als Schulbeispiel gilt Imatinib, das die BCR-ABL-Tyrosinkinase blockiert. Seit der Zulassung 2003 hat sich die Prognose von Menschen mit der bisher lebensbedrohlichen chronisch myeloischen Leukämie (CML) zu einer heilbaren Krankheit

entwickelt. Da jedoch die meisten malignen Erkrankungen, insbesondere die soliden Tumore, viele Driver-Mutationen aufweisen und immer wieder neue akquirieren, sind diese oral verfügbaren TKI per se zwar nicht kurativ, aber essenzieller Teil heutiger Standardtherapien.

2. Die Entdeckung der Checkpoint-Inhibitoren, die unseren Wunsch hat Realität werden lassen, dass unser körpereigenes Immunsystem maligne Zellen hocheffizient und auch definitiv zu eliminieren vermag. Antikörper gegen CTL-4, PD-1 und PD-L1 können heute Erkrankte in langfristige Remission oder Heilung bringen. Da es sich um einen universellen Mechanismus der Resistenzüberwindung handelt, sind nun sehr viele weitere Indikationen sowohl bei den soliden als auch bei den hämatologischen Erkrankungen hinzugekommen. Weltweit laufen aktuell über 3000 Studien mit Checkpoint-Inhibitoren.
3. Die Entdeckung der genetisch adaptierten und expandierten individuellen CAR-T-Zellen, die ein weiteres Prinzip der direkten zellulären Immuntherapie etabliert haben: Hier werden die ex vivo gezielt genetisch veränderten und vermehrten körpereigenen T-Zellen befähigt, ohne vorgängigen Kontakt zu antigenpräsentierenden Zellen maligne Zellen direkt anzugreifen und zu eliminieren. Die Erfolge bei Menschen mit refraktärer akuter lymphatischer Leukämie (ALL) sind spektakulär und zeigen ein erhebliches Potential für lang anhaltende Remissionen und Heilungen. Nun sind wir zwar noch ganz am Anfang, doch es zeichnet sich bereits ab, dass dieses Prinzip auch bei vielen weiteren Malignomen erfolgreich eingesetzt werden kann. Auch sind bereits entscheidende Weiterentwicklungen in klinischer Erprobung. Hier sind insbesondere die «bispecific T-cell engagers» (BiTe) zu erwähnen, die durch Fusion zweier diverser variabler Regionen entstehen. Mit Blinatumomab ist bereits ein solches Medikament zur Therapie der Philadelphia-Chromosom-negativen refraktären ALL zugelassen. Weltweit sind nun mehr als 500 Studien aktiv, die die CAR-T-Zell-Therapie und CAR-NK-(Natürliche-Killerzellen-)Zell-Therapie bei diversen vorab lymphatischen Malignomen untersuchen.
4. Die Entdeckung der hocheffizienten Möglichkeiten zur Prävention gegen Humane-Papillomviren (HPV)-assoziierte Tumore] Humane-Papillomviren (HPV-) assoziierten Tumoren wie Zervixkarzinom, Malignomen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich und Peniskarzinom durch die HPV-Impfung der Mädchen und Knaben auf globaler Ebene. Auch dies ist ein Meilenstein und ein alter Menschheitstraum.



ZUR PERSON

Prof. em. Dr. med.
Thomas Cerny
HMD Stiftung Krebs-
forschung Schweiz,
Bern



Dass Impfungen aber auch direkt gegen maligne Zellen wirksam sind, wurde mit der kürzlich von der Food and Drug Administration (FDA) zugelassenen Talimogen-laherparepvec-(T-VEC-)Impfung bei Melanomen gezeigt. Studien mit Kombinationen laufen, die auch tumorgerichtete mRNA-Vakzine von Biontech beinhalten. Natürlich sind auch die Impfung gegen Hepatitis B und die medikamentöse Heilung der Hepatitis C höchst wirksame Krebspräventionen.

WAS UNS ZUKÜNFTIG ERWARTET

Die letzten beiden Dekaden haben die Onkologie in Diagnostik, Therapie und Prognose revolutioniert. Allein in den Jahren 2006 bis 2018 wurden in den USA von der FDA 110 neue Medikamente oder neue Indikationen für maligne Erkrankungen zugelassen! Mehr als die Hälfte der aktuellen Neuzulassungen und Indikationserweiterungen Swissmedic betreffen die Onkologie und die Hämatologie. Auch tumoragnostische Zulassungen werden zunehmen und den Zugang zu Innovationen auch für Erkrankte mit seltenen Entitäten beschleunigen. Die grossen Fortschritte in der molekulargenetischen und der bildgebenden Diagnostik, die besonders in der Onkologie von grösster Wichtigkeit sind, ebenso wie die immer weniger mutilierenden operativen Eingriffe, präziseren Radiotherapien und umfassender Palliativkonzepte haben zu einer hohen Interprofessionalität (z.B. durch Tumorboards) und Qualitätskontrolle in der Onkologie geführt. Mit den hier angeführten vielfältigen Innovationen ist die Spur gelegt, die weitere medizinische Disziplinen voranbringen wird. Dies alles soll aber nicht über die Tatsache hinwegtäuschen, dass immer mehr Menschen auch in reichen westlichen Ländern angesichts überteuerter Therapien nicht oder nicht mehr rechtzeitig Zugang zu den Innovationen erhalten. Diese sehr kostenintensiven Medikamente verharren zu lange im «Off-Label-Bereich», was zu Ungleichbehandlung und Zweiklassenmedizin führt. Dieses Problem muss gelöst werden.

Leider wird das grosse Potenzial der Prävention und der Frühdiagnostik von der Gesundheitspolitik weiter sträflich vernachlässigt. Die Erwartungen an Big Data und die künstliche Intelligenz sind hoch, allerdings sind die Spielregeln und Grenzsetzungen ebenso wie die Finanzierbarkeit auch auf der politischen Bühne noch auszuloten und zu definieren.

Korrespondenz:

Prof. em. Dr. med.
Thomas Cerny,
Rosengartenstrasse 1d,
CH-9000 St. Gallen,
thomas.cerny[at]kssg.ch

AUSBAU DER IMMUNTHERAPIEN ALS GROSSER HOFFNUNGSTRÄGER

Der nun in der Breite mögliche immuntherapeutische Ansatz mit allen möglichen weiteren techni-



schen Entwicklungen der genadaptierten Personalisierung hat nun richtig Fahrt aufgenommen. Kluge Kombinationen und Abfolgen von bisher etablierten und neuen Therapien und der peri- und postoperative sowie adjuvante Einsatz werden in unzähligen Studien weiter untersucht. Es ist zu erwarten, dass wesentliche, einfachere immunologisch basierte und dennoch wirksamere und präzisere Therapieverfahren entwickelt werden, die dazu auch verträglicher und kostengünstiger sein werden. Auch die Rolle des Mikrobioms wird ein wichtiges neues Forschungsbiet werden, da erste klinische Studien belegen, dass klinisch signifikante metabolische Effekte des Mikrobioms die Wirksamkeit der Chemo- und Immuntherapien stark beeinflussen können.

Disclosure statement

Prof. em. Dr. med. Thomas Cerny ist Mitbegründer und Verwaltungsrat von Proteomedix, Mitglied im Human Medicines Expert Committee (HMEC) und Chefredaktor von info@onkologie.

Weiterführende Literatur

- Pottier C, Fresnais M, Gilon M, Jérusalem G, Longuespée R, Sounni NE. Tyrosine kinase inhibitors in cancer: Breakthrough and challenges of targeted therapy. *Cancers* (Basel). 2020;12(3):731.
- Xin Yu J, Hubbard-Lucey VM, Tang J. Immuno-oncology drug development goes global. *Nat Rev Drug Discov*. 2019;18(12):899–900.
- Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1824–1835.
- Maus MV, Grupp SA, Porter DL, June CH. Antibody-modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies. *Blood*. 2014;123(17):2625–35.
- Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340–48.
- Dieser Beitrag ist erschienen in *Swiss Medical Forum* 2022;22(0708):121-123, doi.org/10.4414/smf.2022.08950

CSL Behring öffnet neue Türen

Schweizweit **erstes** und **einziges** subkutanen Immunglobulin zur Behandlung von **sekundären Immundefekten** unabhängig von der Grunderkrankung.^{1,3}



* Sekundäre Immundefekte (SID) bei Patienten, mit schweren oder wiederkehrenden Infektionen, ineffektiver antimikrobieller Behandlung und entweder nachgewiesenem ungenügendem Anstieg von Impfantikörpern (PSAF**) oder IgG-Serumspiegeln von <4 g/l.

* PSAF = Ausbleiben eines mindestens 2-fachen Anstiegs der IgG-Antikörperkonzentration gegen Pneumokokken-Polysaccharide und Polypeptid-Antigen Impfstoff (PSAF = proven specific antibody failure).

Referenzen: **1.** Fachinformation Hizentra®, Stand Oktober 2022, publiziert auf www.swissmedicinfo.ch. **2.** Von Achenbach et al., The choice between intravenous and subcutaneous immunoglobulins: aspects for consideration, *Pharmacology*, doi:10.1159/000527655 ahead of print **3.** www.swissmedicinfo.ch ATC J06BA01, Stand Oktober 2022.

Kopien der entsprechenden Referenzen können von Fachpersonen bei CSL Behring angefordert werden.

Kurzfassung der Fachinformation Hizentra®. Immunglobulin vom Menschen zur subkutanen Anwendung (SCIg). **Z:** *Immunglobulinum humanum normale* (≥ 98% IgG); Durchstechflasche à 200 mg/ml Injektionslösung zur s.c. Anwendung (SCIg); Abgabekategorie B. **I:** *Substitutionstherapie für Erwachsene und Kinder:* Primäre Immundefekterkrankungen wie: kongenitale Agammaglobulinämie und Hypogammaglobulinämie, allgemeine variable oder schwere kombinierte Immundefekterkrankung, Wiskott-Aldrich-Syndrom, IgG-Subklassenmangel mit rezidivierenden Infektionen. Sekundäre Immundefekte (SID) bei Patienten, mit schweren oder wiederkehrenden Infektionen, ineffektiver antimikrobieller Behandlung und entweder nachgewiesenem ungenügendem Anstieg von Impfantikörpern (PSAF) oder IgG-Serumspiegeln von <4 g/l. **Immunmodulatorische Therapie:** Behandlung von Patienten mit chronisch inflammatorischer demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) als Erhaltungstherapie nach der Stabilisierung mit Immunglobulinen zur i.v. Verabreichung. **D:** *Substitutionstherapie:* Die Dosis muss gegebenenfalls individuell für jeden Patienten anhand der pharmakokinetischen Parameter und des klinischen Verlaufes sowie der Serum-IgG-Talspiegel angepasst werden. Die Initialdosis liegt im Bereich von mind. 0,2–0,5 g/kg (1,0–2,5 ml/kg) KG. Die monatliche Dosis zur Aufrechterhaltung stabiler IgG-Spiegel liegt in der Grössenordnung von 0,4–0,8 g/kg (2,0 bis 4,0 ml/kg) KG. **Immunmodulatorische Therapie:** Die Therapie wird 1 Woche nach der letzten IVIg-Infusion eingeleitet. Die empfohlene initiale s.c. Dosis ist 0,4 g/kg Körpergewicht pro Woche. Wenn ein Patient klinisch stabil ist, kann die wöchentliche Dosis auf ein Minimum von 0,2 g/kg Körpergewicht reduziert werden. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. Hyperprolinämie Typ I oder II. Nicht i.v. verabreichen. **V:** Möglicher Schock bei versehentlicher i.v. Verabreichung. Die empfohlene Infusionsrate sollte eingehalten werden. Bestimmte unerwünschte Reaktionen können bei erstmaligem Verabreichen oder einem Wechsel des Ig-Präparates oder Unterbruch von mehr als 8 Wochen häufiger auftreten. Echte Überempfindlichkeitsreaktionen können selten bei Patienten mit anti-IgA-Antikörpern auftreten. Vorsicht ist bei vorbestehenden Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse angezeigt. Die Behandlung erfordert eine adäquate Hydratation. Syndrom der aseptischen Meningitis (AMS), Nierenkomplikationen und hämolytische Anämie wurden unter Ig-Therapien berichtet. **IA:** Attenuierte Viruslebensimpfstoffe: Kann die Wirksamkeit von attenuierten Viruslebensimpfstoffen wie Masern, Mumps, Röteln oder Windpocken für einen Zeitraum von mind. 6 Wochen und bis zu 3 Monaten beeinträchtigen. Nach der Verabreichung dieses Präparates ist vor der Impfung mit attenuierten Viruslebensimpfstoffen eine Wartezeit von 3 Monaten einzuhalten. Bei einer Masernimpfung kann die Beeinträchtigung bis zu einem Jahr dauern. **UAW:** Sehr häufig: Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Hautausschlag, Reaktionen an der Infusionsstelle. Häufig: Schwindel, Migräne, Hypertonie, Husten, Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Pruritus, Urtikaria, Kontaktdermatitis, muskuloskelettale Schmerzen, Arthralgie, Müdigkeit, Fieber, Schmerzen im Brustkorb, grippeähnliche Erkrankung, Schmerzen. Gelegentlich, selten, sehr selten: siehe www.swissmedicinfo.ch. **Stand der Information:** 10/2022. Ausführliche Informationen zum Produkt der Zulassungsinhaberin CSL Behring AG, Wankdorfstrasse 10, 3014 Bern finden Sie auf www.swissmedicinfo.ch.



IN THE TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA

SARCLISA + Pd ab der 3. Linie

- **+5 Monate mPFS:** 11.53 vs. 6.47 Monate (HR = 0.596)^{1,2}
- **6 von 10 Patienten sprechen an:** 60.4 % vs. 35.3 % ORR^{1,2}
- **~4-facher Anstieg der ≥ VGPR:** 31.8 % vs 8.5 %^{1,2}

RRMM: relapsed and refractory multiple myeloma. Pd: Pomalidomid + niedrig-dosiertes Dexamethason. mPFS: median progression-free survival. HR: hazard ratio. ORR: overall response rate. VGPR: very good partial response.

¹ SARCLISA Fachinformation, Stand Februar 2022, Sanofi-Aventis (Schweiz) AG. ² Attal M et al. «Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study.» Lancet 2019; 394: 2096–2107.

Alle Referenzen werden von Sanofi auf Anfrage zur Verfügung gestellt.

SARCLISA® 20mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **W:** Isatuximab. **I:** In Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierenden und refraktären multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei Therapielinien erhalten haben (darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor) und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Krankheit eingetreten ist. **KI:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Histidin oder Polysorbat 80. **D:** 10 mg/kg Körpergewicht in 250 ml Verdünnungsvolumen. **VM:** Prämedikation mit Dexamethason, Paracetamol, H2-Antagonisten oder Protonenpumpenhemmer sowie Diphenhydramin vornehmen. Bei erster Anwendung mit 25 ml/h beginnen, bei Ausbleiben injektionsbedingter Reaktionen kann Infusionsrate langsam gesteigert werden, sonst Infusion vorübergehend unterbrechen, symptomatisch behandeln und nach Abklingen mit 1/2 der vorigen Rate wiederaufnehmen, Patient engmaschig überwachen. Wenn Symptome innert 30 min. nicht wieder auftreten, kann Infusionsrate wieder gesteigert werden. Bei Ausbleiben der Besserung, Erfordernis der stationären Behandlung oder wenn Vitalprognose des Patienten bedroht, Behandlung endgültig abbrechen. Bei Neutropenie Schweregrad 4 nächste Gabe aufschieben, bis Neutrophilen-Zellzahl mindestens $1,0 \times 10^9/l$ und Behandlungsplan anpassen. **IA:** SARCLISA kann Ergebnis des indirekten Antiglobulin-Tests verfälschen, daher vor der ersten Infusion Blutgruppe bestimmen und Screening-Tests durchführen. Interferenz mit Serumproteinelektrophorese und Immunfixation möglich, siehe FI. **NW:** Infektionen der oberen Atemwege, Neutropenie, Pneumonie, Bronchitis, Blutbildveränderungen, Dyspnoe, Vorhofflimmern, infusionsbedingte Reaktionen. **P:** 100mg/5ml: Packung mit 1 oder 3 Durchstechflaschen zum Einmalgebrauch; 500mg/25ml: Packung mit 1 Durchstechflasche zum Einmalgebrauch. **AK:** A. **Zul-Inh.:** sanofi-aventis (schweiz) sa, 1214 Vernier/GE. **Stand Info.:** Februar 2022. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Weitere Informationen finden Sie in SARCLISA's Fachinformationen, die unter www.swissmedinfo.ch verfügbar sind.

MAH: Sanofi-Aventis (Schweiz) AG · Route de Montfleury 3 · 1214 Vernier · Schweiz
Kontakt: Sanofi · +41 58 440 21 00 · contact.ch@sanofi.com · www.sanofi.ch

sanofi

Mehr auf
sanofi-oncology.ch

