

## **NZW – 26.01.2024 (17.00-17.30 Uhr)**

### **Wichtige Publikationen zur onkologischen Pharmazie 2023 – was ist wirklich lesenswert?**

Prof. Dr. Hans-Peter Lipp

#### **(1): L-Asparinasen – Gemeinsamkeiten und Unterschiede**

Das Wirkprinzip der Asparaginase (ASNase) ist in der Behandlung der ALL von zentraler Bedeutung. Seit man weiß, dass Leukämiezellen die Eigenschaft verlieren, intrazellulär aus Asparaginsäure das Amid Asparagin (ASN) herzustellen, d.h. auf das Angebot an Asparagin (ASN) im Blut angewiesen sind, um wachsen zu können, kann mithilfe der parenteralen Gabe der ASNase erfolgreich antileukämisch behandelt werden.

Die Weiterentwicklung der ASNasen – ausgehend von der ursprünglich verwendeten ASNase (E. coli) - war (1) deren gentechnologische (rekombinante) Gewinnung, (2) die Verlängerung der ASNase-Halbwertszeit mittels Pegylierung (Pegaspargase, Calaspargase [US]), und (3) die Einführung der Erwinase (= Crisantaspase) zur Weiterführung der Therapie, wenn schwere Allergien auf Pegaspargase oder Asparaginase (E.coli) auftreten. Inzwischen befindet sich mit der PEGnErwinase auch eine Applikationsform mit verlängerter HWZ in der fortgeschrittenen klinischen Prüfungsphase.

ASNase-assoz. Begleiteffekte auf Organe betreffen v.a. die Leber, den Pankreas, die Gerinnung und das ZNS. Da die pathobiochemischen Grundlagen dieser Nebenwirkungen inzwischen besser verstanden sind, können supportive Strategien zielgerichteter eingesetzt werden, auch wenn noch mehr klinische Studien zu bestimmten Ansätzen (z.B. Octreotid) notwendig sind.

#### **(2): Isocitrat-Dehydrogenase-Hemmstoffe – die etwas „anderen SMI“**

Niedermolekulare zielgerichtet wirksame Hemmstoffe (SMI: small molecule inhibitors) prägen die Tumorthherapie seit inzwischen mehr als 20 Jahren. Allerdings wurde mit den Wirkstoffen Ivosidenib und Enasidenib eine neue Strategie eingeschlagen, die diese Wirkstoffe von den typischen Proteinkinase-Hemmstoffen (z.B. TKI) unterscheidet: Der Eingriff in den Onkometabolismus von Tumoren.

Weisen Tumoren eine mutierte Form der Isocitratdehydrogenase-1 oder -2 auf (mIDH1, mIDH2), so kommt es zu einer unphysiologischen Anreicherung von Stoffwechselprodukten, v.a. D-2-Hydroxyglutarat (D-2HG), welches wiederum über die Hemmung der  $\alpha$ -Ketoglutarat-abhängigen Dioxygenasen zu kritischen epigenetischen Dysregulationen führt (z.B. Hypermethylierung von DNA- und Histonabschnitten), was am Ende eine geringere Zelldifferenzierung im Gewebe zur Folge hat.

Mit Ivosidenib (EU, USA) und Enasidenib (USA) befinden sich inzwischen zugelassene mIDH1- bzw. mIDH2-Inhibitoren auf den Markt. Mit Vorasidenib befindet sich aktuell ein weitere IDH-Inhibitor in der fortgeschrittenen klinischen Prüfungsphase, der beide Enzyme mIDH1/mIDH2 gleichzeitig hemmt und eine bessere ZNS-Gängigkeit aufweist, sodass durch diesen Wirkstoff Vorteile in der Behandlung von mIDH-überexprimierenden ZNS-Tumoren erwartet werden. In einer direkten Vergleichsstudie bei niedrig-gradigen Gliomen, in der Ivosidenib (1mal 500 mg/Tga p.o.) mit Vorasidenib (Dosis: 40-50 mg p.o./Tag) verglichen wurde, war Vorasidenib mit einer konsistenteren Effektivität assoziiert. Eine weitergehende Phase-III Studie ist im Gange.

### **(3): Subkutane Applikation von Biologicals in der Klinischen Onkologie – Status Quo & Perspektiven**

Kaum ein anderes Thema beherrscht derzeit die med.-pharmazeut. Medien so wie die subkutane (s.c.) Applizierbarkeit von Checkpoint-Inhibitoren (CPI).

Schon lange ist die subkutane Gabe von bestimmten Tumortherapeutika aus der klinischen Onkologie nicht mehr wegzudenken, wie bei den Zytostatika Bortezomib, Cladribin oder Azactidin, oder den monoklonalen Antikörpern (MAB) Daratumumab, Rituximab, Trastuzumab und Pertuzumab, zumal – Erhebungen zufolge - die Patienten die s.c. Gabe präferieren. Gleichzeitig erwartet man mit der s.c. Applikationsmöglichkeit eine Entspannung des ambulanten Managements, da sich durch die s.c. Gabe deutliche Zeitvorteile gegenüber einer i.v. Therapie ergeben

Aus verschiedenen Gründen befinden sich deshalb bereits Checkpoint-Inhibitoren (CPI) wie Atezolizumab, Nivolumab und Pembrolizumab in der fortgeschrittenen klinischen Prüfungsphase als subkutane Applikationsformen, um in der geeigneten Dosis die Noninferiorität bzgl. der klinischen Pharmakokinetik, Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit gegenüber der i.v. Therapie belegen zu können. Teilweise wird in diesem Zusammenhang auch die Patientenpräferenz (s.c. versus i.v.) erhoben.

Wie am Beispiel des Atezolizumab s.c., für das bereits Phase-III-Studiendaten vorliegen, ist der Einsatz von rekombinanter Hylauronidase in der Formulierung erforderlich, um - ähnlich wie bei anderen MAB – eine Gabe von ca. 15 ml visköser Lsg. s.c. applizieren zu können. Klinisch-pharmakokinetisch müssen die hochmolekularen MAB den Weg über das Lymphsystem einschlagen, um in den systemischen Kreislauf zu gelangen, was teilweise mit Verlusten in der absoluten Bioverfügbarkeit gegenüber einer i.v. Gabe verbunden ist.

Mit der IMscin001 sind bereits die Daten einer offenen Phase-III-Studie (Atezolizumab 1.875 mg s.c. versus 1.200 mg i.v. , beide alle 3 Wochen verabreicht) beim Pt-vorbehandelten lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC veröffentlicht worden, die die Nicht-Unterlegenheit der s.c. Gabe in den untersuchten Parametern belegen.

### **(4): Impfberatung (und mehr) als pharmazeutische Dienstleistung in der Onkologie**

Erhebungen zufolge legen mehr als 70% der Hämato/Onkologen ihren Patientinnen und Patienten nahe, sich gegen verschiedene Infektionen – allen voran pneumokokken-assoz. Pneumonien – impfen zu lassen. Bei der gleichen Erhebung waren es bei den Hausärzten allerdings nur ca. 33%. Die Arbeitsgruppe um Ozdemir gingen deshalb der Frage nach, ob eine stärkere Einbindung von klinischen Pharmazeuten die Impfbereitschaft der Patienten erhöhen kann, da sich (in bestimmten Regionen) bisher erfahrungsgemäß nur ein Bruchteil der Patienten für eine aktive Immunisierung gegen Pneumokokken entscheidet.

In diesem Zusammenhang war nicht nur eine persönliche klinisch-pharmazeutische Beratung („face-to-face“) unter Hinzunahme eines Fragebogens sowie die Aushändigung einer Informationsbroschüre vorgesehen, sondern auch wiederholte Anrufe zuhause beim Patienten die Folge, um zu prüfen, ob die Beratung am Ende auch in einer tatsächlichen Impfung mündete. Das Ergebnis der Erhebung war, dass die intensiviertere Intervention gegenüber der Kontrollgruppe ohne intensivere klinisch-pharmazeutische Beratung nach 3 Monaten nicht nur zu einer signifikant höheren Impfquote (20,2% versus 6,1%,  $p = 0,003$ ), sondern auch zu einem besseren Verständnis der Patienten rund um das Thema aktive Immunisierung geführt hatte.

Hartnäckige Impfskeptiker und –gegner waren in beiden Gruppen allerdings nicht adäquat zu erreichen. Zu groß waren ihre Vorbehalte mit Argumenten wie (1) das Risiko nicht genauer beschreibbarer Spätfolgen in Verbindung mit einer Impfung, (2) dass Impfungen primär aufgrund Profit-basierter Interessen der pharmazeutischen Industrie propagiert werden, und (3) sie die Notwendigkeit einer Impfung an sich in Frage stellten („anti-vaccine-attitudes“) und den Aufbau einer Immunität auf „natürlichem Wege“ favorisieren.

**Weiterführende Literatur zu Pt. 1-4:**

**Burotto M**, et al.: IMscin001 Part 2: a randomized phase III open-label multicentre study examining the pharmacokinetics, efficacy, immunogenicity and safety of atezolizumab subcutaneous versus intravenous administration in previously treated locally advanced or metastatic NSCLC and pharmacokinetics comparison with other approved indications (**Ann Oncol 2023; 34: 693-702**)

**Mellinghoff I**, et al.: Vorasidenib and Ivosidenib in IDH1-mutant low-grade glioma: a randomized, perioperative phase 1 trial (**Nature Medicine 2023; 29: 615-22**)

**Ozdemir N**, et al.: Impact of pharmacist-led education intervention on pneumococcal vaccination rates in cancer patients: a randomized controlled study (**Supportive Care Cancer 2023; 31: 194-202**)

**Peréz MT**, et al.: L-Asparaginase as the gold standard in the treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL): a comprehensive review (**Medical Oncology 2023; 40: 150**)