Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Novocure Symposium
11. Oktober 2024

Blick zurück und nach vorn: Von der Leitlinie in die Klinik – was kommt als nächstes bei ZNS WHO Grad 4 Gliomen?

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Ghazaleh Tabatabai

Eberhard Karls Universität und Universitätsklinikum Tübingen

novocure®

Interessenskonflikte

Institutional Funding was provided to the University Hospital Tübingen for the following activities:

Advisory Boards and consultancy

Bayer, Boehringer Ingelheim, CureVac, Miltenyi Biomedicine, Novocure, Servier

Lectures

Novocure, Servier

Einige der Folien in diesem Vortrag wurden mit Genehmigung der Novocure GmbH verwendet

TTFields: Aktueller Stand von Wirkung und Anwendung

Grundlagenforschung

Antimitotischer Effekt

Einfluss auf DNA-Reparatur

Effekt durch immunogenen Zelltod

Klinische Therapie-Studien

EF-14

TRIDENT (EF-32)

2-THE-TOP

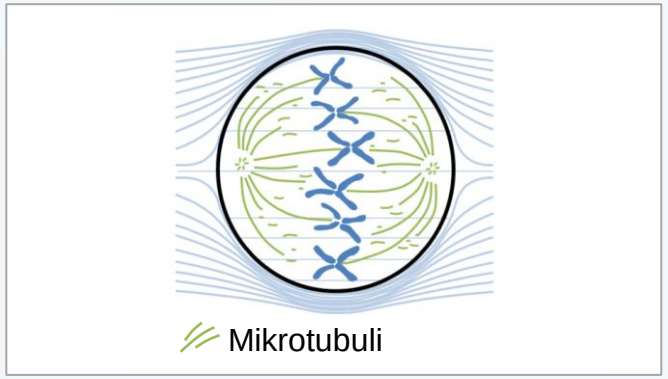
Zukunft

EF-41/KEYNOTE D58

COCOON

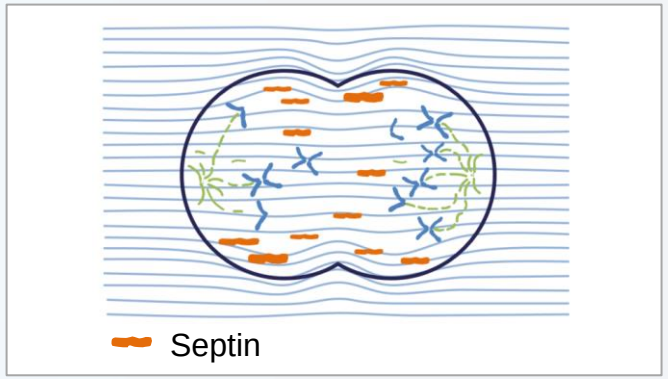
TTFields: Antimitotische Wirkung

Metaphase



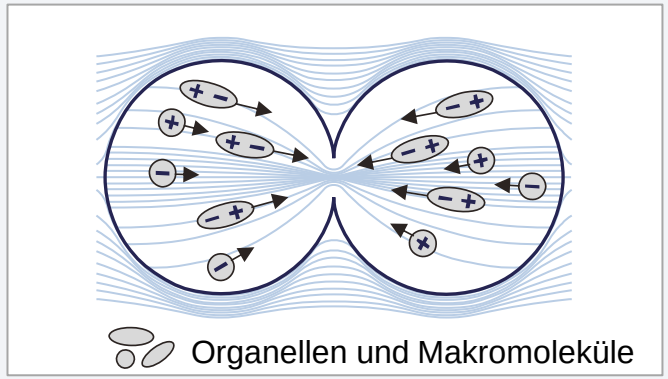
- **Dysfunktionaler Aufbau der mitotischen Spindel[1–3]**

Anaphase



- **Fehllokalisierung der kontraktilen Elemente**
- **Asymmetrische Segregation der Chromosomen [4–6]**

Telophase

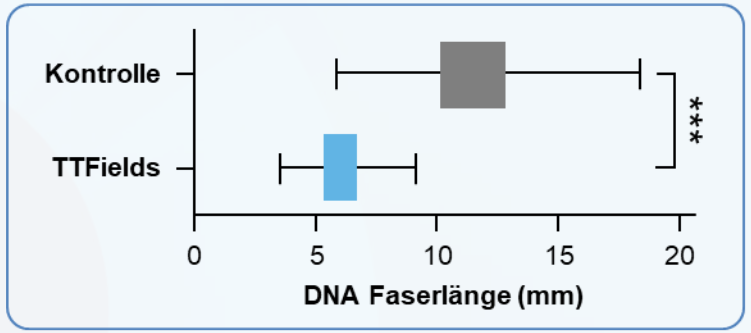


- **Intrazelluläre Dielektrophorese, was zur Unterbrechung der Zytokinese führt[1–3]**

- **1.** Kirson ED et al. Cancer Res. 2004;64(9):3288-3295. **2.** Kirson ED et al. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007;104(24):10152-10157. **3.** Gutin PH et al. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2012;32:126-131. **4.** Lee SX et al. Neuro Oncol. 2012;14(suppl 6):vi7-vi20. **5.** Gera N et al. PLoS One. 2015;26;10(5):e0125269. **6.** Giladi M et al. Sci Rep. 2015;5:18046.

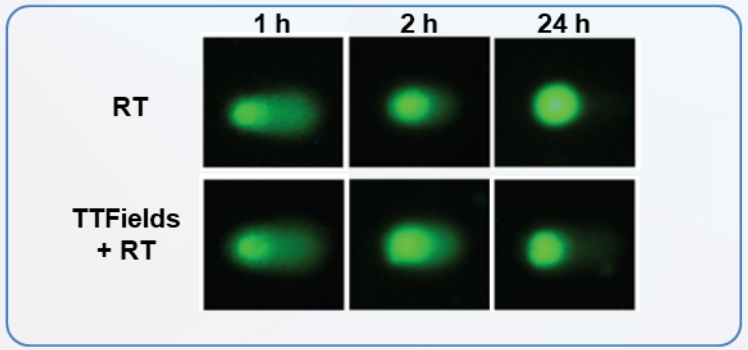
TTFields: Störung der DNA-Reparatur

Verzögerung der DNA-Schadensreparatur[2]



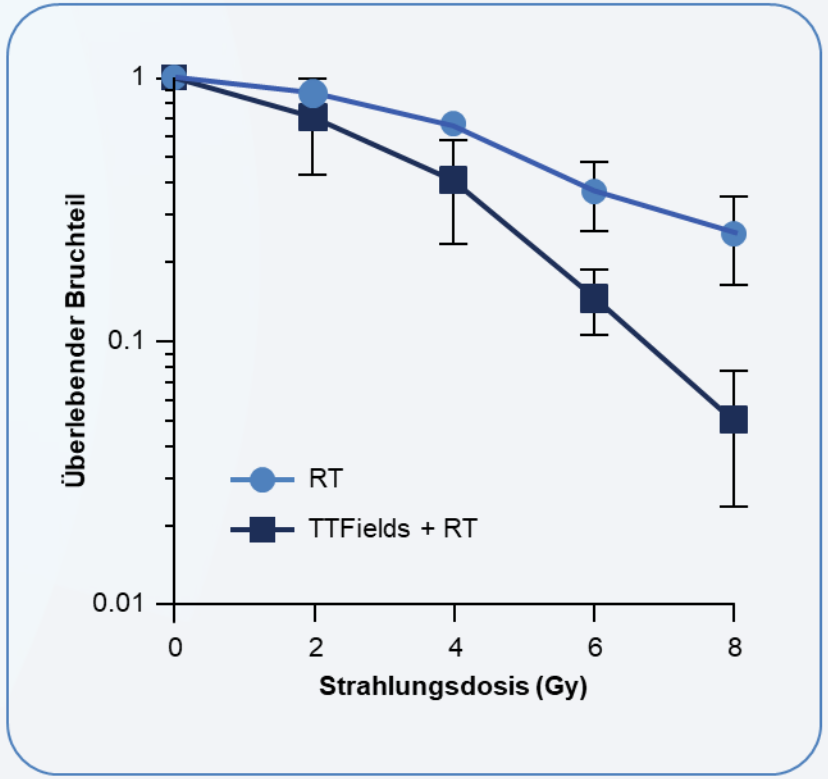
Quelle: Karanam et al. 2020

Verringerung der DNA-Replikationsgeschwindigkeit[1]

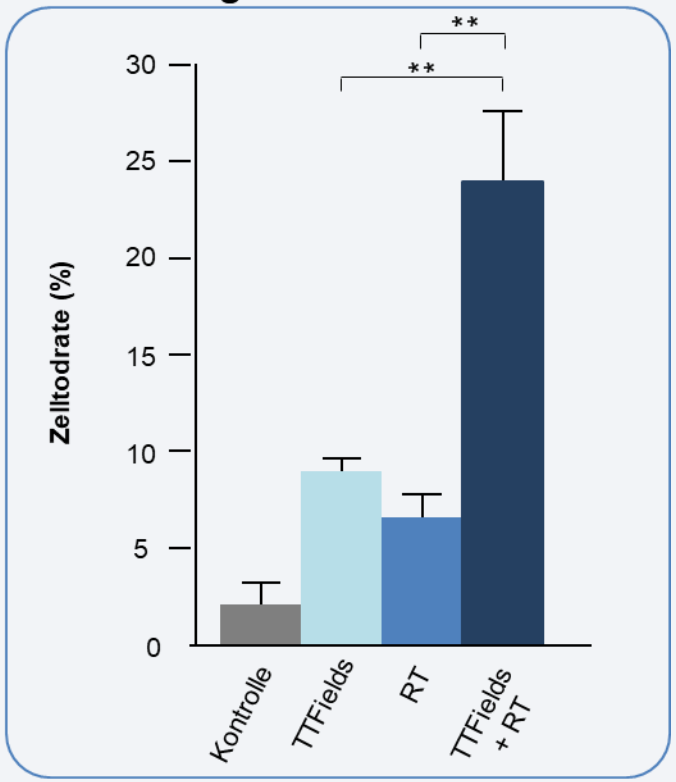


Quelle: Giladi et al. 2017

Erhöhte Wirksamkeit bei Zusatz zu RT in Zellviabilitätstests[2]



Verstärkte apoptotische Wirkung bei Zusatz zu RT[2,3]



Gy, Gray; RT, Strahlentherapie; TTFields, Tumor Treating Fields.
***P < 0,001, t-Test mit 2 Zählern.

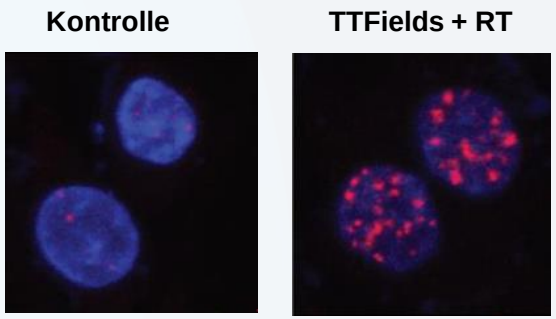
Referenzen: 1. Karanam NK et al. *Transl Res*. 2019; S1931-5244(19)30214-2. **2.** Giladi M et al. *Radiat Oncol*. 2017;12:206. **3**. Kim EH et al. *Oncotarget*. 2016;7(38):62267–62279.

TTFields: Störung der DNA-Reparatur

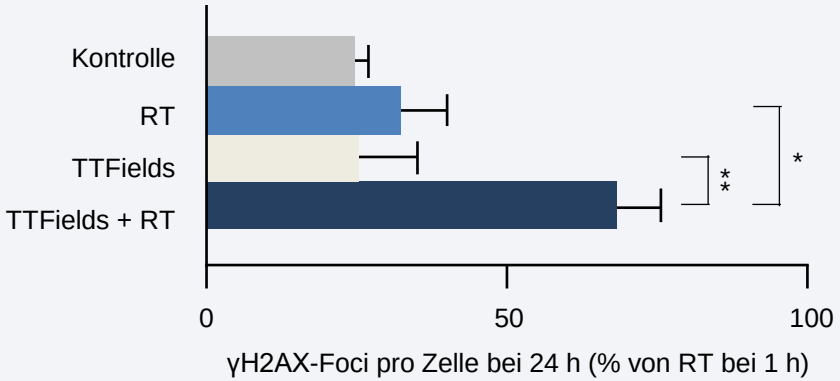
Nach der Behandlung mit TTFields + RT bleiben die DNA-Schäden bestehen

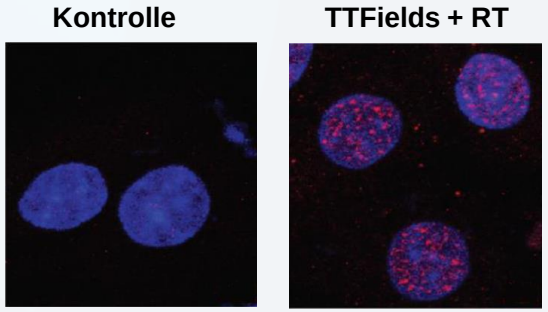
- Die Anzahl der phosphorylierten γH2AX-Foci pro Zelle, ein Marker für Doppelstrangbrüche und die DNA-Reparaturreaktion, blieb im Laufe der Zeit mit TTFields + RT höher als mit RT oder TTFields allein

- Die Bildung von Rad51-Foci war ebenfalls erhöht, was die Hypothese stützt, dass TTFields die DNA-Reparaturkapazität einer Krebszelle beeinflussen, indem sie den HR-Reparaturpfad verändern

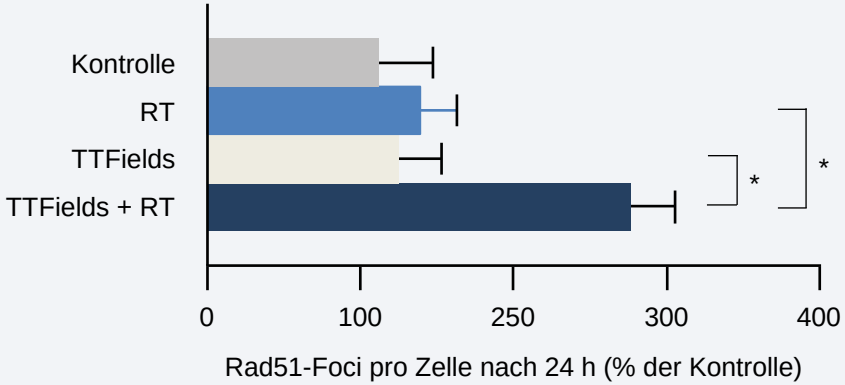


Rot: γH2AX-Foci; Blau: DAPI





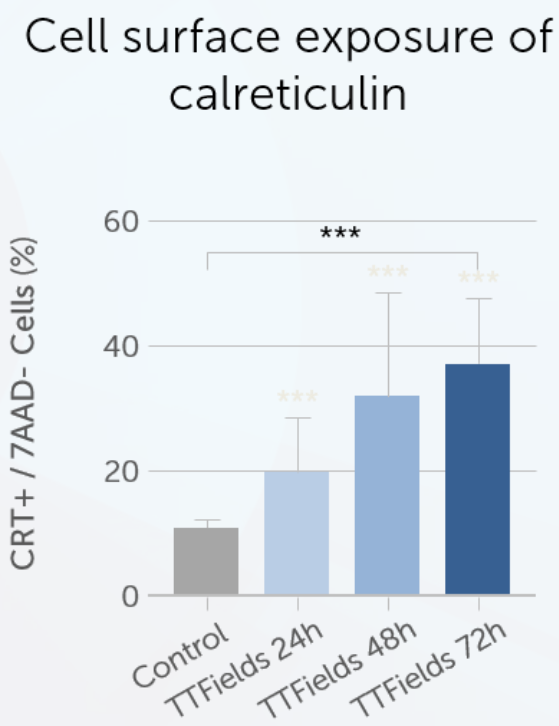
Rot: Rad51-Foci; Blau: DAPI

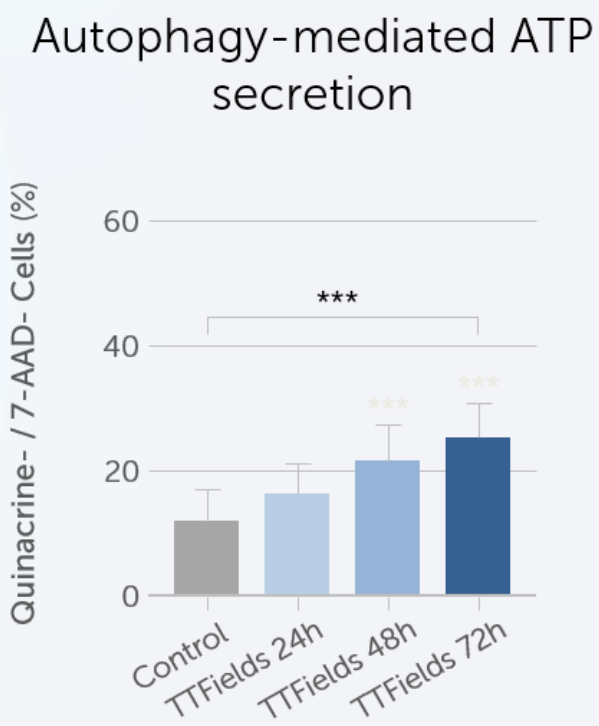


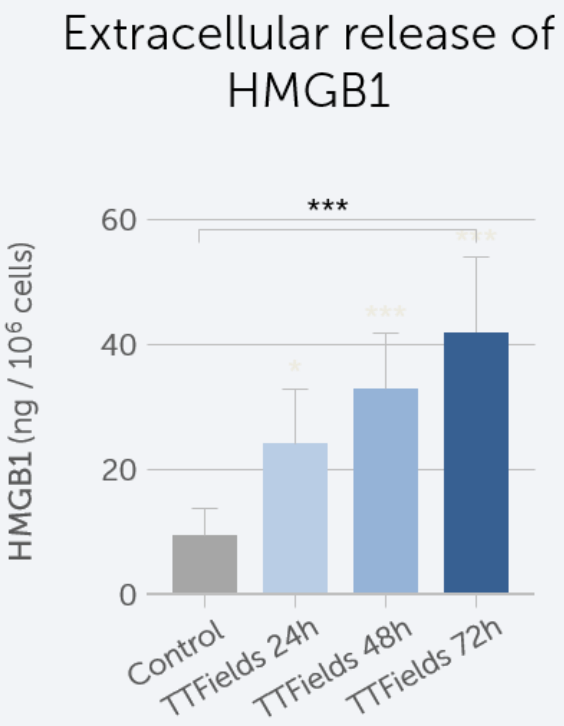
0,05 > *P* > 0,01; ***P* < 0,01.
Rot, γH2AX- und Rad51-Foci; Blau, DAPI.
HR, homologe Rekombination; RT, Strahlentherapie; TTFields, Tumor Treating Fields.
Referenz: Giladi M et al. *Radiat Oncol*. 2017;12(1):206.

TTFields: Hinweise auf immunogenen Zelltod

TTFields können *in vitro* einen nachgeschalteten immunogenen Zelltod mittels der Induktion von zellulärem Stress verursachen



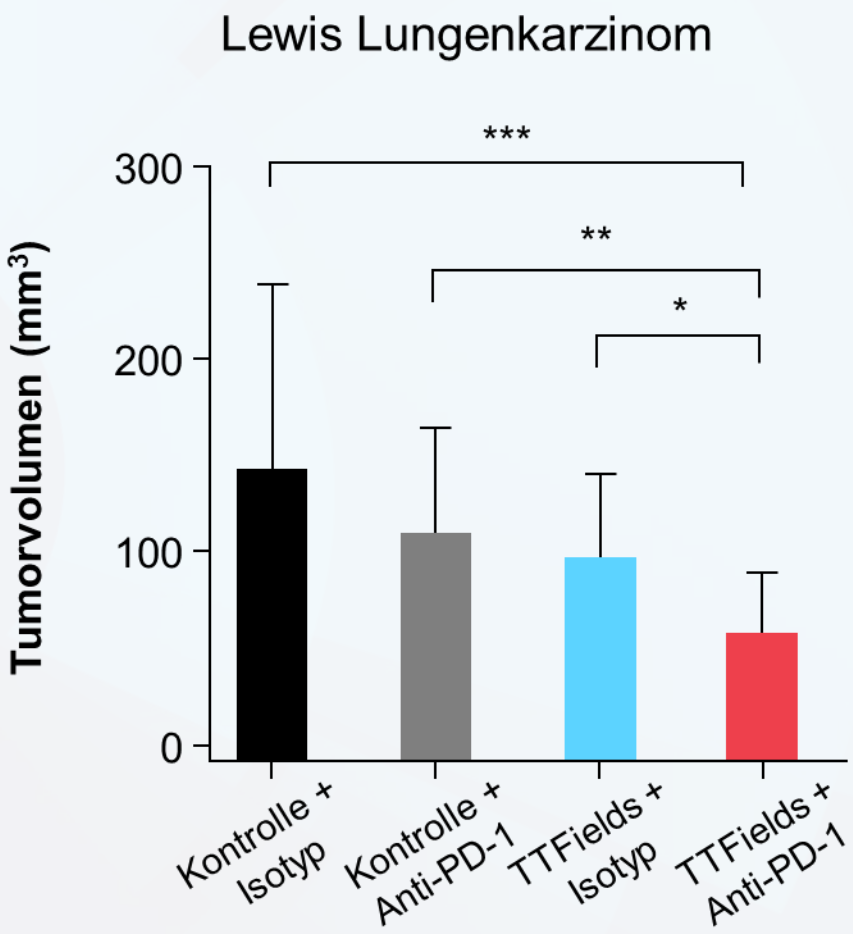


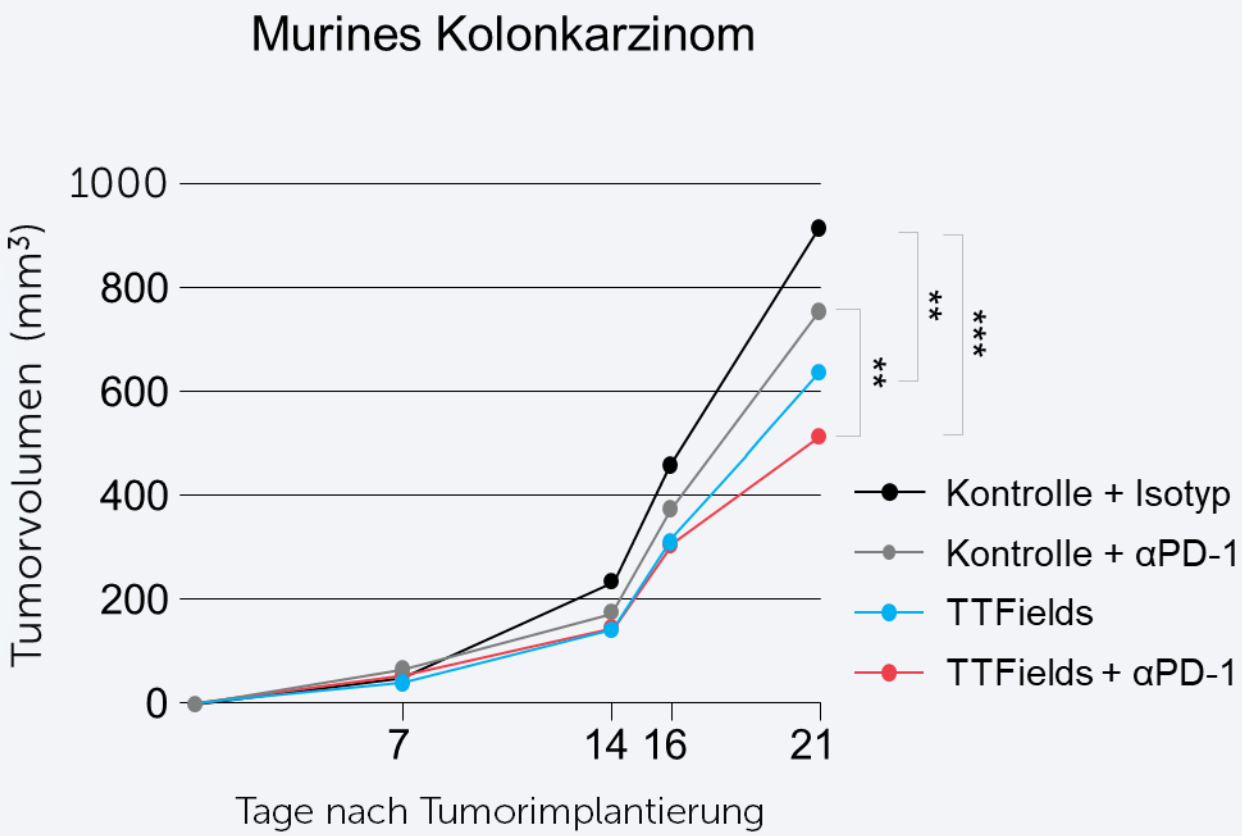


ATP, Adenosintriphosphat; HMGB1, high-mobility group protein 1; TTFields, Tumor Treating Fields.

Referenz: Voloshin T et al. *Cancer Immunol Immunother.* 2020;69(7):1191-1204.

TTFields plus PD-1-Inhibitoren verbessert die Tumorkontrolle in vivo





ATP, Adenosintriphosphat; HMGB1, high-mobility group protein 1; PD-1, programmed cell death protein 1; TTFields, Tumor Treating Fields.

Referenz: Voloshin T et al. *Cancer Immunol Immunother.* 2020;69(7):1191-1204.

EF-14: Prospektive, multizentrische Studie zu TTFields zusammen mit Temozolomid verglichen mit Temozolomid allein in Patient:innen mit neu diagnostiziertem Glioblastom

Referenz: Stupp R et al. *JAMA*. 2017;318(23):2306-2316.

EF-14 Phase-3-Studie

EF-14 Glioblastoma

Grundlagen | Therapie - Studien | Zukunft

Prospektiv, multizentrisch

N=695
Neu diagn. Glioblastom

Biopsie / Resektion

Radio-chemotherapie*

2:1 Randomisierung

N=466
TTFields + TMZ

TTFields + Zweitlinientherapie#

1. Progress

2. Progress/ 24 Monate

N=229
TMZ

Zweitlinientherapie#

Stratifizierung nach
1. Resektion (Biopsie vs. Teilresektion vs. Totalresektion)
2. MGMT-Promotor-Methylierungsstatus

Primärer Endpunkt: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Gepowerter sekundärer Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

Weitere sek. Endpunkte: PFS6, 1-Jahres-/2-Jahres-Überlebensrate, ORR, Sicherheit, QoL

*Radiochemotherapie: 45-70 Gy + TMZ. #Zweitlinientherapie: Operation, Radiotherapie, Chemotherapie, oder Kombination. MGMT, O6-Methylguanine-DNA-Methyltransferase

Referenz: Stupp R et al. JAMA. 2017;318(23):2306-2316.

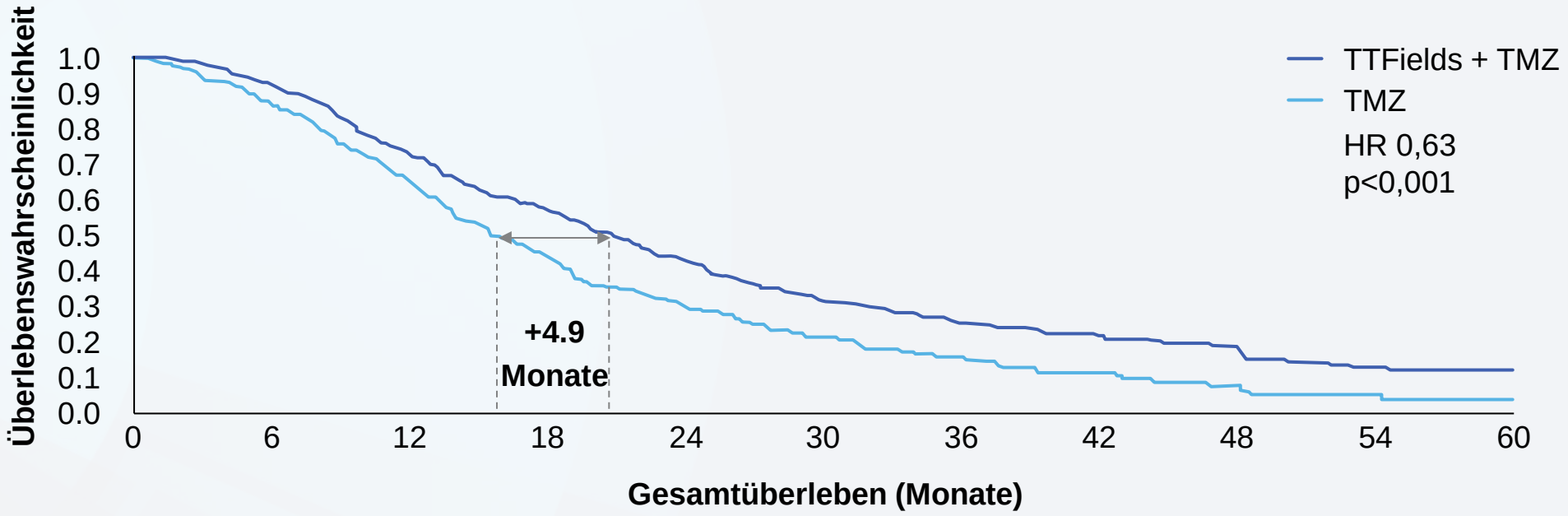
Verlängertes Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben mit TTFields

EF-14 Glioblastoma

Grundlagen | Therapie - Studien | Zukunft

Medianes PFS **4.0** vs **6.7** Monate

Medianes OS **16.0** vs **20.9** Monate



466	424	333	256	174	107	65	45	30	19	16
229	191	144	95	60	33	22	13	7	5	2

HR, Hazard Ratio; OS, Gesamtüberleben (Overall Survival); TMZ, Temozolomid.

Referenz: Stupp R et al. JAMA. 2017;318(23):2306-2316.

Erhöhte Überlebensraten mit TTFields + TMZ über 5 Jahre

EF-14 Glioblastoma

Grundlagen | Therapie - Studien | Zukunft

	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre
TTFields + TMZ (N=466)	**73%**	**43%**	**26%**	**20%**	**13%**
TMZ (N=229)	**65%**	**31%**	**16%**	**8%**	**5%**
P-Wert	0,029	<0,001	0,009	<0,001	0,004

Referenz: 1. Stupp R et al. JAMA. 2017;318(23):2306-2316. | 2 Stupp R et al; on behalf of EF-14 trial investigators. Slide präsentiert am AACR 2017.

Alle untersuchten EF-14-Subgruppen profitierten von der zusätzlichen Behandlung mit TTFields

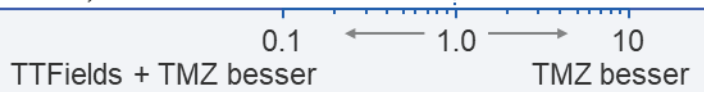
EF-14 Glioblastoma

Grundlagen | Therapie - Studien | Zukunft

Subgruppe

Signifikant verlängertes medianes Gesamtüberleben mit TTFields + TMZ in allen untersuchten EF-14 Subgruppen

Subgroup		Medianes Gesamtüberleben (Monate) TTFields + TMZ	TMZ	Hazard ratio (95% CI)	Anzahl Patient:innen TTFields + TMZ	TMZ
MGMT-Promoter-Methylierung	Unmethyliert	16,9	14,7		209	95
	Methyliert	31,6	21,2		137	77
Resektion	Biopsie	16,5	11,6		60	29
	Teilresektion	21,4	15,1		157	77
	Totalresektion*	22,6	18,5		249	123
Alter	<65 Jahre	21,6	17,3		377	184
	≥65 Jahre	17,4	13,7		89	45
KPS	90-100	23,3	17,8		308	149
	≤80	14,9	11,0		154	74
Geschlecht	Weiblich	24,6	18,5		150	72
	Männlich	19,1	15,5		316	157
	Gesamt	**20,9**	**16,0**		**466**	**229**



*Gross total
KI, Konfidenzintervall; KPS, Karnofsky Performance Score; MGMT, O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase, TMZ, Temozolomid.
Stupp R et al. JAMA. 2017;318(23):2306-2316.

Längere Anwendungsdauer assoziiert mit längerem Gesamtüberleben*

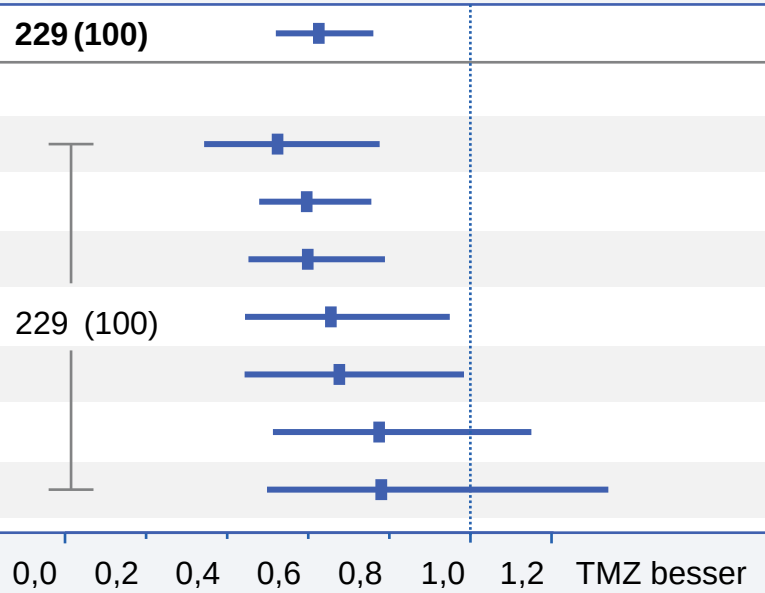
EF-14 Glioblastoma

Grundlagen | Therapie - Studien | Zukunft

Subgruppe

TTFields-Anwendungsdauer ≥75% unabhängiger Prädiktor für das Gesamtüberleben#

Subgruppe	Anzahl Patienten (%) TTFields + TMZ	Anzahl Patienten (%) TMZ	Medianes Gesamtüberleben, Monate TTFields + TMZ	Medianes Gesamtüberleben, Monate TMZ
Overall	**450 (100)**	**229 (100)**	**20,9**	**16**
TTFields Anwendungsdauer				
>90 %	43 (10)		24,9	
80-90 %	166 (37)		21,5	
70-80 %	91 (20)		21,7	
60-70 %	46 (10)	229 (100)	19,9	16
50-60 %	42 (9)		18	
30-50 %	40 (9)		17,9	
≤30 %	22 (5)		18,2	



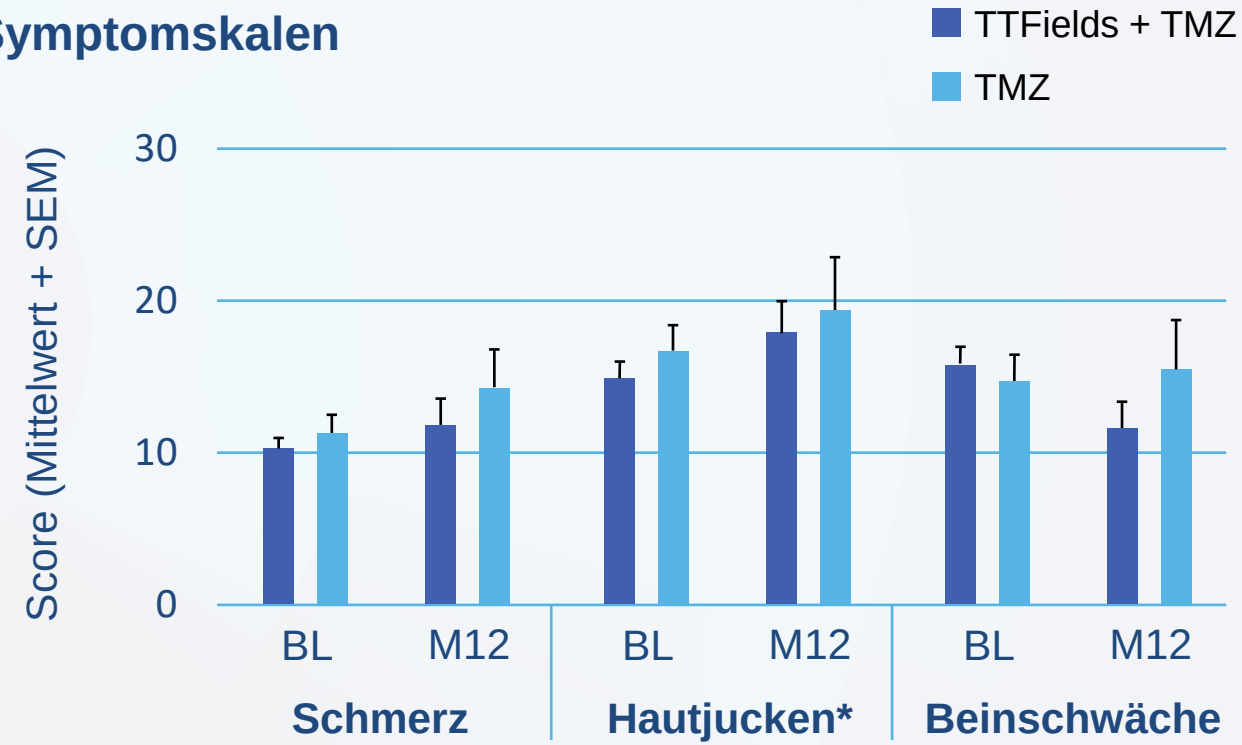
Independent of treatment arm (usage time <75%), sex (male), resection (biopsy), MGMT (negative), region (USA).
OS, overall survival; TMZ, temozolomide.
Referenz: Toms SA et al J Neurooncol. 2019 Jan;141(2):467-473.

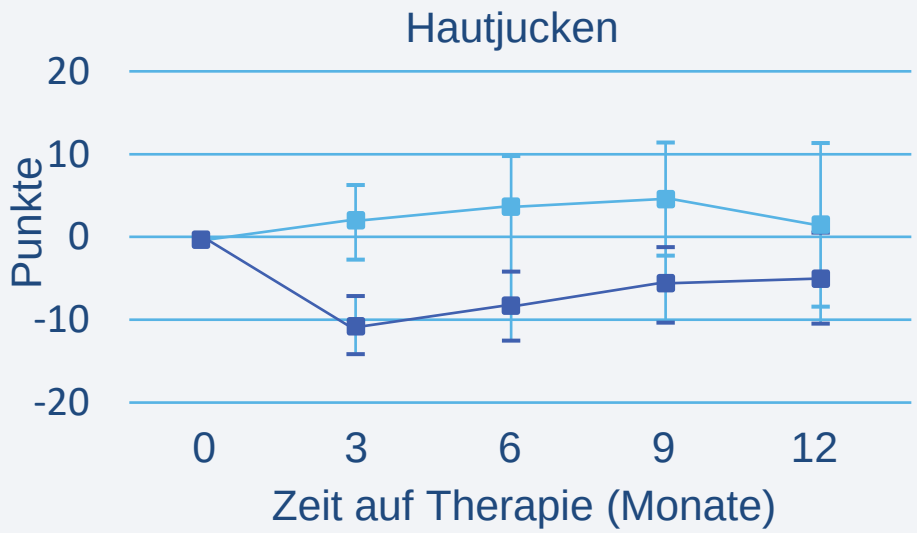
Lebensqualität blieb erhalten – Ausnahme: „Hautjucken“

EF-14 Glioblastoma

HRQoL-Daten erhoben über 1 Jahr mittels EORTC-QLQ-C30 und QLQ-BN20 Fragebögen (sek. Endpunkt)

Symptomskalen



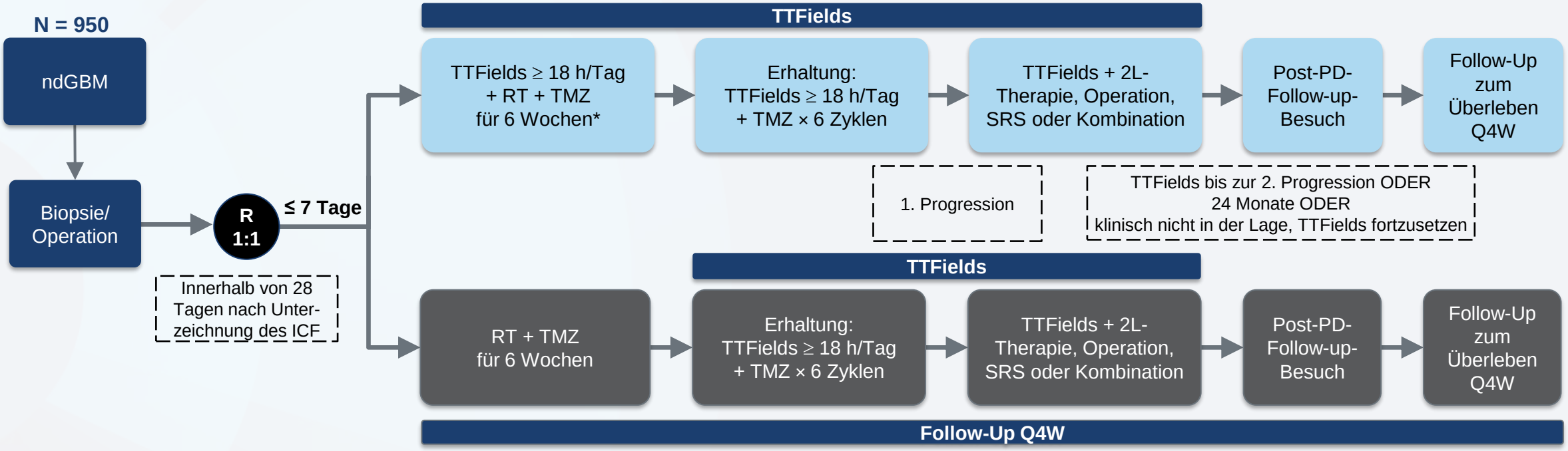


* Verglichen mit der Baseline wurde in der TTFields + TMZ Gruppe für „Hautjucken“ in Monat 3 eine Verschlechterung festgestellt. Beim Vergleich der beiden Studienarme wurde in der TTFields + TMZ Gruppe signifikant verschlechtertes Hautjucken in den Monaten 3, 6 und 9, nicht aber 12 berichtet.
BL: Baseline; HRQoL: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life); M12: Monat 12 nach Baseline; SEM, standard error of the mean; TMZ, Temozolomid.
Toms MJB. et al. JAMA Oncol. 2018;4(4):495-504.

TRIDENT Phase 3-Studie: TTFields während RT?

TRIDENT Glioblastoma

TTFields-Therapie mit begleitender Chemoradiotherapie bei neu diagnostiziertem GBM



Starttermin: Dezember 2020
Primary completion: August 2024
Abschluss der Studie: August 2026
Studienorte: 119 (Nordamerika, Europa, Israel)

Stratifizierung
- Ausmaß der Resektion
- MGMT-Promoter-Methylierungsstatus

Primärer Endpunkt
- OS

Sekundäre Endpunkte
- PFS, PFS6/12, 1J/2J SR, ORR, 2. PFS, EORTC QLQ-C30/BN20, UEs (Schweregrad und Häufigkeit), Abhängigkeit des OS von der TTFields-Dosis, pathologische Veränderungen in resezierten GBM-Tumoren, NANO-Skala

*RT durch die Arrays (INE Transducer Arrays).
1J, 1 Jahr; 2L, Zweitlinie; 2J, 2 Jahre; EORTC, Europäische Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs; GBM, Glioblastom; ICF, Einverständniserklärung; MGMT, O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase; ORR, Gesamtansprechrate; OS, Gesamtüberleben; PD, progrediente Erkrankung; PFS, progressionsfreies Überleben; PFS6/12, progressionsfreies Überleben nach 6/12 Monaten; Q4W, alle 4 Wochen; QLQ, Fragebogen zur Lebensqualität; R, randomisiert; RT, Strahlentherapie; SR, Überlebensrate; SRS, stereotaktische Radiochirurgie; TMZ, Temozolomid; TTFields, Tumor Treating Fields; UE, unerwünschtes Ereignis.

Referenzen: 1. Novocure Data on File OPT-160.1. **2.** ClinicalTrials.gov. [NCT04471844]. Zugriff am 12. Juni 2023.

Ein- und Ausschlusskriterien[1,2]

TRIDENT Glioblastoma

Grundlagen | Therapie - Studien | Zukunft

EINSCHLUSSKRITERIEN (AUSWAHL)

- Histologischer Nachweis eines GBM (WHO-Kriterien)
- Erholt von maximaler Debulking-Operation
- ≥ 18 Jahre außerhalb und ≥ 22 Jahre in den USA
- ≥ 3-monatige Lebenserwartung
- KPS ≥ 70
- Stabile oder abnehmende Dosis von Kortikosteroiden in den letzten 7 Tagen vor der Randomisierung, falls zutreffend
- Geplante Behandlung mit RT/TMZ ab ≤ 8 Wochen nach der Operation, gefolgt von TTFields mit Erhaltungstherapie mit TMZ

AUSSCHLUSSKRITERIEN (AUSWAHL)

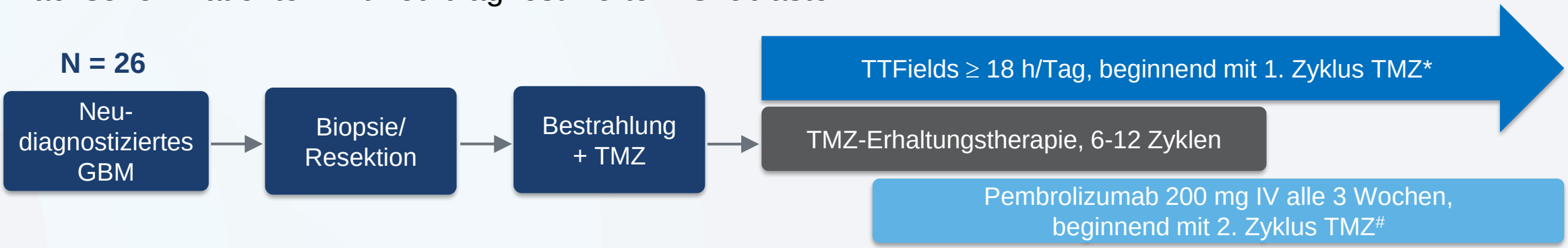
- Fortschreitende Krankheit
- Infratentorielle oder leptomeningeale Erkrankung
- Vorherige zytotoxische oder biologische Anti-Tumor-Therapie
- Signifikante Komorbiditäten, die eine RT oder TMZ ausschließen würden
- Nachweis eines erhöhten intrakraniellen Drucks
- Implantiertes elektronisches medizinisches Gerät
- Bekannte Allergien gegen medizinische Klebstoffe oder Hydrogel
- Schwangere oder Stillende

GBM, Glioblastom; KPS, Karnofsky Performance Status; RT, Strahlentherapie; TMZ, Temozolomid; TTFields, Tumor Treating Fields; WHO, Weltgesundheitsorganisation.

Referenzen: 1. Novocure Data on File OPT-160.1. 2. ClinicalTrials.gov. [NCT04471844]. Zugriff am 12. Juni 2023.

Pilotstudie im Glioblastom: 2-THE-TOP

Einarmige Phase-2-Studie zur Untersuchung von TTFields, Pembrolizumab und Temozolomid in erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Glioblastom



Startdatum: Februar 2018
Primary completion: November 2022
Studienende: Mai 2024
Studienzentrum: University of Florida Health

Primärer Endpunkt:
- PFS verglichen mit gematchter historischer Kontrollgruppe (TTFields + TMZ in EF-14-Studie)

Sekundäre Endpunkte:
- OS verglichen mit gematchter historischer Kontrollgruppe (TTFields + TMZ in EF-14-Studie)
- Sicherheit und Verträglichkeit
- Änderung der Immunantwort im Tumor und in mononukleären Zellen des peripheren Blutes

*bis zur zweiten Progression oder für max. 2 Jahre. #bis zur ersten Progression oder nicht akzeptabler Toxizität oder für max. 2 Jahre.
GBM, Glioblastom; OS, Gesamtüberleben (overall survival); PFS, progressionsfreies Überleben (progression-free survival); TMZ, Temozolomid.

Referenzen: 1. Tran DD et al. CTIM-29 Presented at the 28th Annual Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology. November 16–19, 2023. **2.** ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03405792

Pilotstudie im Glioblastom: 2-THE-TOP

	Experimentelle Gruppe	Gematchte historische Kontrolle	HR (95 % KI)	p
PFS (median), mo	12,0	5,8	0,38 (0,22-0,65)	0,0026
OS (median), mo	24,8	14,6	0,52 (0,30-0,91)	0,047

Therapieansprechen: **6 der 15 Patienten** mit messbarer Resterkrankung zeigten ein partielles oder komplettes Ansprechen

Molekulare Analysen zeigen eine **Aktivierung der T-Zellen durch TTFields**

Sicherheit: Die gleichzeitige Gabe von TTFields, Pembrolizumab und Temozolomid wurde von Patienten allgemein gut vertragen

Die häufigsten schweren unerwünschten Ereignisse waren

- Thrombosen bei 4 Patienten (15 %),
- Krampfanfälle bei 3 Patienten (11,5 %) und
- Stoffwechselstörungen bei 2 Patienten (7,7 %)

HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; mo, Monate; OS, Gesamtüberleben (overall survival); PFS, progressionsfreies Überleben (progression-free survival); PFS12, PFS nach 12 Monaten; TMZ, Temozolomid.
Tran DD et al. CTIM-29 Presented at the 28th Annual Meeting and Education Day of the Society for Neuro-Oncology. November 16–19, 2023.

Aktuelle Leitlinien empfehlen die TTFields-Therapie

2018 ····· 2019 ····· 2020 ····· **2021**

NCCN Guidelines CNS Cancers[1]

Update: 2024

→ Teil des bevorzugten adjuvanten Therapie-regimes*

DGHO-Leitlinie Gliome im Erwachsenenalter[2]

Update: 2021

SNO + EANO consensus[3]

DGN Leitlinie Gliome[4]

*bei Patient:innen mit Glioblastom ≤70 Jahre mit KPS ≥60, unabhängig des MGMT-Status, zusammen mit Standard-Strahlentherapie und TMZ.
KPS, Karnofsky Performance Status; MGMT, O6-Methylguanin-DNA-Methyltransferase; SNO, Society of Neurooncology (USA); TMZ, Temozolomid.
Referenzen: 1. National Comprehensive Cancer Network. Central Nervous System Cancers (Version 1.2024). 2. Hofer S et al. Onkopedia Leitlinie Gliome im Erwachsenenalter. 2021. 3. Wen PY et al. Neuro Oncol. 2020;22(8):1073-1113. 4. Wick W. et al. Gliome, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

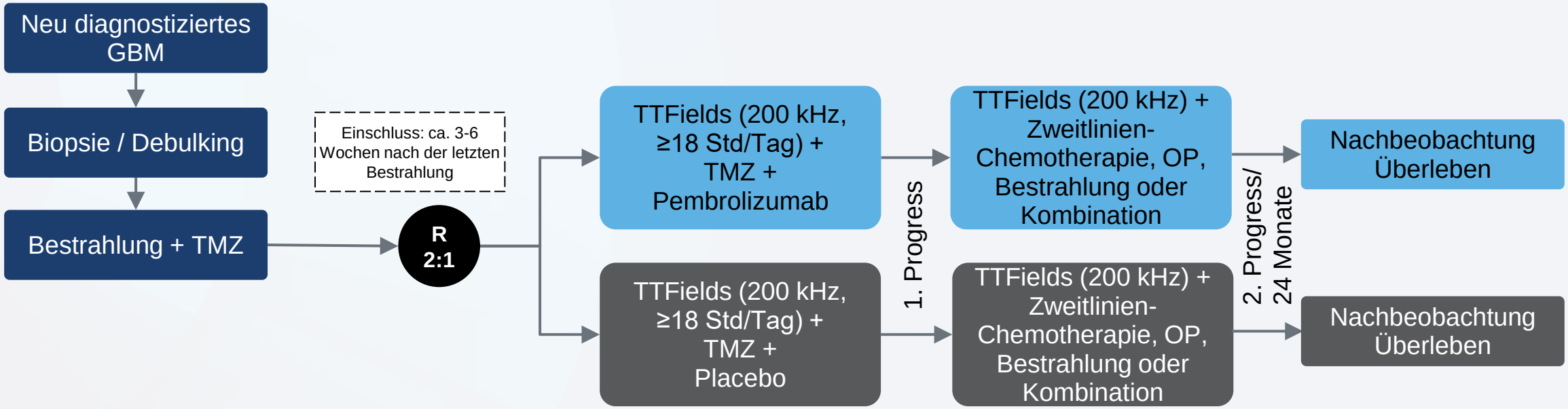
Blick zurück und nach vorne: und jetzt?

EF-41 / KEYNOTE D58

TTFields (200 kHz) + TMZ + Pembrolizumab im neu diagnostizierten Glioblastom

KEYNOTE D58
Glioblastoma

- Die Rekrutierung für die pivotale Studie startet in 2024
- Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie zur Untersuchung von TTFields + TMZ + Pembrolizumab vs. TTFields + TMZ + Placebo in Patient:innen mit neu diagnostiziertem GBM



GBM, Glioblastom; OP, Operation; TMZ, Temozolomid, TTFields, Tumor Treating Fields.
Referenz: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06556563, letzter Zugriff am 08.10.2024

Coaching for coping in glioblastoma patients and their caregivers and its association with compliance to TTFields

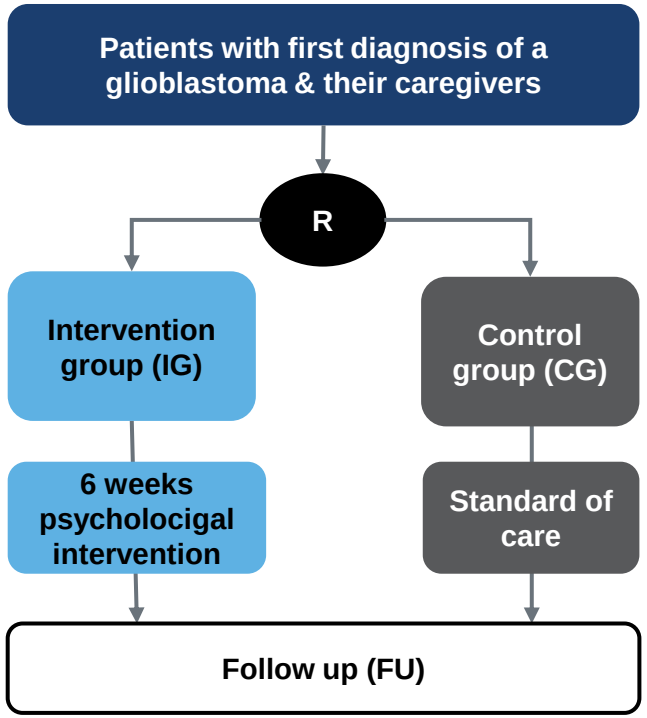
COCOON

Rationale & Aim of the study:
Empowerment of patients and their caregivers regarding coping with the diagnosis of a glioblastoma

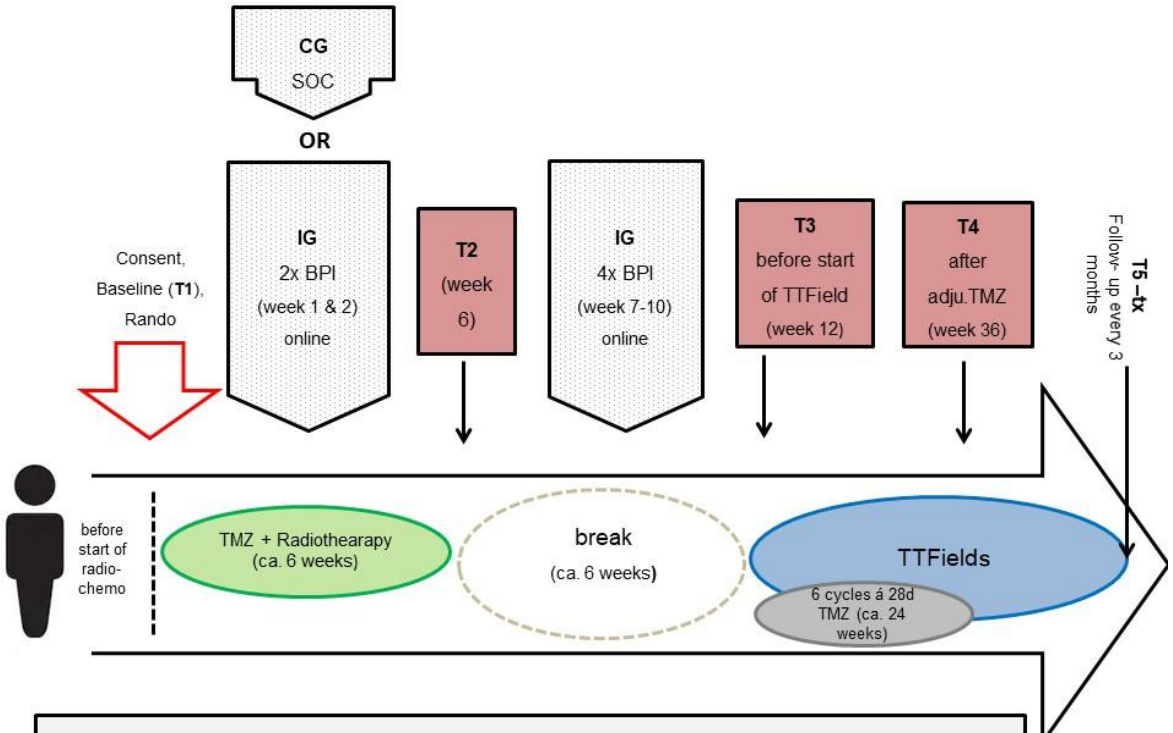
Primary outcome:
Compliance to therapy (TTFields)

Method

Randomized controlled trial, 20 sites, Germany



Course of the study and assessments



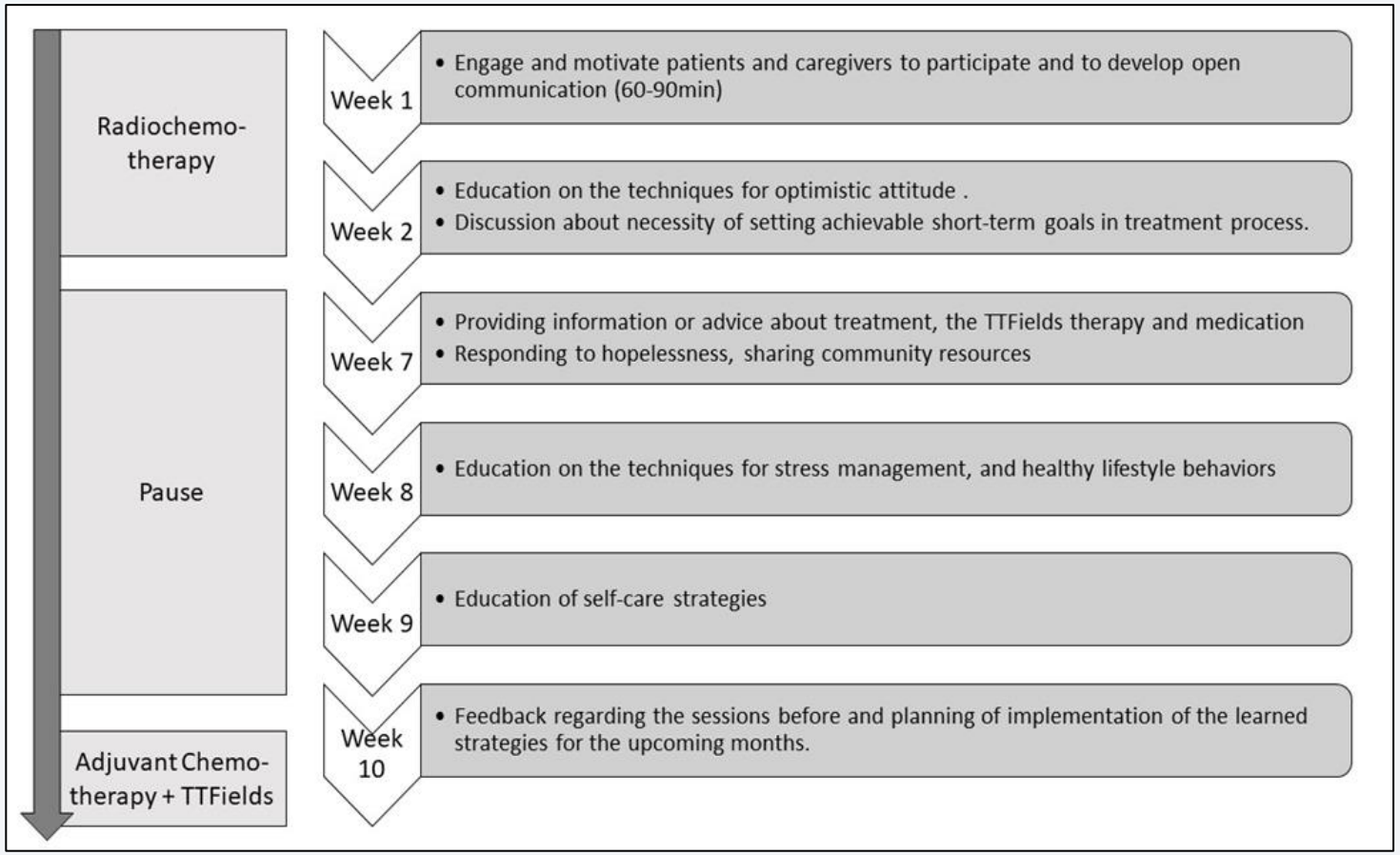
- The duration of the trial for each subject is expected to be 9 months and additional follow up as long as participants are willing
- Radiochemotherapy, adjuvant temozolomide and TTField therapy after SOC
- In case of randomization in the intervention group the site has to inform the psychologist of the coordinating center asep to organize and conduct the brief psychological intervention for patients/caregivers

Investigator-initiated study, PI: Mirjam Renovanz

Referenz: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06017063, letzter Zugriff am 08.10.2024

Coaching for coping in glioblastoma patients and their caregivers and its association with compliance to TTFields

COCOON



Investigator-initiated study, PI: Mirjam Renovanz

Blick zurück und nach vorn: Zusammenfassung

- **Wirkung von TTFields basierend auf präklinischen und grundlagenwissenschaftlichen Arbeiten**
  - **Antimitotische Wirkung**
  - **Störung der Reparatur von Behandlungs-induzierten DNA-Schäden**
  - **Immunogener Zelltod**
  - **Verstärkte Wirkung in Kombination mit PD1-Inhibition**

- **TTFields in klinischen Studien**
  - **EF14: neu diagnostiziertes Glioblastom, zusätzlich zur TMZ-Erhaltungschemotherapie (→ Leitlinien)**
  - **EF32: TTFields bereits während der RT/TMZ-Phase**
  - **2-THE-TOP: einarmige Phase 2-Studie mit TTFields zusammen mit PD1-Inhibition**

- **Laufende klinische Studien**
  - **COCOON**
  - **EF-41 / KEYNOTE D58**