

16. September – 21. September 2021

# ESMO 2021

ESMO IN THE ALPS  
ZÜRICH

## Kongressausgabe der info@onkologie



EDITORIAL ESMO 2021: Virtuell und aktuell

### ESMO in the Alps – Live-Sitzung im Circle am Flughafen Kloten

Der **ESMO Congress 2021** «The place where oncology experts come together, as a community» wie **Prof. Solange Peters**, CHUV Lausanne, die ESMO-Präsidentin betonte, fand vom 16. - 21. September virtuell in Villejuif, Paris, statt. ESMO 2021 war einmal mehr die globale Bühne für den Austausch und die Debatte über exzellente translationale Krebsforschung, für die Präsentation erster praxisverändernder Daten und für den multidisziplinären Austausch zur Förderung von Therapien gegen Krebs.

Wie im letzten Jahr wurden Auszüge aus dem ESMO Congress am **ESMO in the Alps** Meeting vorgestellt, welches von der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) initiiert und organisiert wurde.

Das **ESMO in the Alps Meeting 2021** war sowohl eine Live-Sitzung im Circle am Flughafen Kloten vom 22. bis 24. September als auch ein live übertragene Webinar, für welches das wissenschaftliche Komitee die wichtigsten Studien in 5 Hauptbereichen Urogenitaltumore, Tumore des Gastrointestinaltrakts, gynäkologische Tumoren und Brustkrebs, Lungenkrebs und Varia

aus den Präsentationen am ESMO Kongress ausgewählt hat. Zum ersten Mal waren auch die Mentees der SAKK Young Oncology Academy im wissenschaftlichen Komitee vertreten. Der folgende Bericht soll eine Übersicht über das Meeting geben.

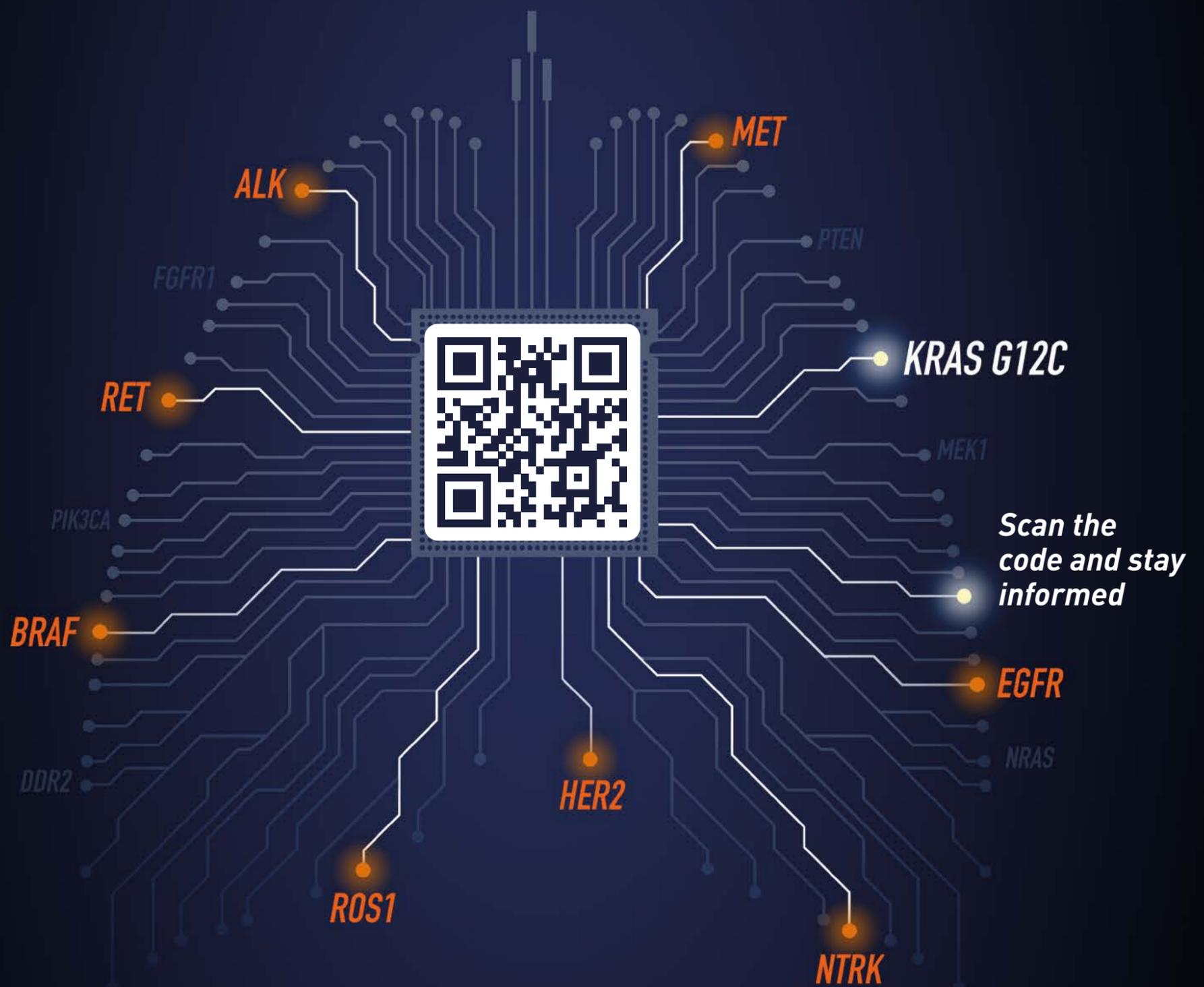


Eleonore E. Droux  
Verlegerin & Publizistische Leitung



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

# 13% of patients with NSCLC have a *KRAS* G12C mutation<sup>1</sup>



# ESMO IN THE ALPS, ZÜRICH

## Session Gynäkologische Krebserkrankungen und Brustkrebs

### EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9.

Die Resultate der Phase 3 Studie mit Cemiplimab versus Chemotherapie nach Wahl des Untersuchers (IC) bei rekurrentem/metastatischem (R/M) Zervixkarzinom wurden von **Prof. Krishnansu Tewari**, Orange, California, präsentiert. Diese Studie umfasste die grösste Population, die bis dato in dieser Population durchgeführt wurde. Cemiplimab ist dabei die erste Immuntherapie, die einen statistisch und klinisch bedeutsamen Überlebensvorteil bei Gebärmutterhalskrebs nach Progression der Erkrankung nach einer platinhaltigen Erstlinien-Chemotherapie zeigte:

- Medianes OS 11,1 vs. 8,8 Monate mit IC-Chemotherapie, HR 0,73, (0,58-0,91;  $p=0,00308$ ).

Überlebensvorteile und ORR in der Gesamt- und AC-Population beobachtet

Basierend auf den verfügbaren Tumorproben wurde ein numerischer OS-Vorteil für Cemiplimab im Vergleich zur IC-Chemotherapie bei Patienten mit PD-L1 <1% festgestellt, obwohl der Vorteil bei Patienten mit PD-L1  $\geq 1\%$  grösser war.

Ein deutliches Ansprechen auf Cemiplimab wurde sowohl bei Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 1\%$  (18,3% (10,6-28,4) und <1% (11,4 (3,8-24,6 n=5/44) beobachtet.

Die mittlere Gesamtveränderung von GHS/QoL gegenüber dem Ausgangswert begünstigte Cemiplimab in der Gesamtpopulation (einseitig nominal  $P=0,001$ ).

Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert.

### Keynote 826

Die Zugabe von Pembrolizumab zur Chemotherapie + Bevacizumab führt bei Frauen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastatischem Gebärmutterhalskrebs zu statistisch signifikanten, klinisch bedeutsamen Verbesserungen von OS und PFS.

-Es wurde ein signifikanter Nutzen in allen protokollspezifischen primären Analysepopulationen (PD-L1, CPS <1, All-Corner und CPS  $\geq 10$ ) beobachtet.

Der Nutzen war generell in allen protokollspezifischen Untergruppen gleich, einschliesslich der Untergruppen mit und ohne Bevacizumab.

Die ORR war höher und die DOR war länger, wenn Pembrolizumab hinzugefügt wurde. Das Sicherheitsprofil für Pembrolizumab+Chemotherapie+Bevacizumab war überschaubar.

Pembrolizumab plus Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab könnte ein neuer Therapiestandard für Frauen mit persistierendem, rezidivierendem oder metastatischem Gebärmutterhalskrebs sein, dies die Schlussfolgerungen von **Prof. Nicoletta Colombo**, Milano.

## TNBC

### BrightTNess

Ereignisfreies Überleben, Gesamtüberleben und Sicherheit von Veliparib plus Carboplatin oder Carboplatin allein als Ergänzung zur neoadjuvanten Chemotherapie bei dreifach negativem Brustkrebs nach >4 Jahren Nachbeobachtungszeit: BrightTNess, eine randomisierte Phase-3-Studie. Sie wurde von **Prof. Sibylle Loibl**, Zentrum für Hämatologie und Onkologie Bethanien, Frankfurt, der Erstautorin der Publikation, vorgestellt.

Die Zugabe von Carboplatin zu Paclitaxel, gefolgt von Doxorubin und Cyclophosphamid, verbesserte die pCR signifikant und führte zu einem verbesserten EFS nach einem medianen Follow-up von 4,5 Jahren.

Die Zugabe von Veliparib hatte keinen Einfluss auf pCR, EFS oder OS.

Patienten mit pCR hatten ein signifikant besseres EFS; dies war bei Patienten mit und ohne gBRCA-Mutationen ähnlich.

Höhere Raten hämatologischer Nebenwirkungen durch die zusätzliche Gabe von Carboplatin mit oder ohne Veliparib (vorläufig berichtet) beeinträchtigten weder die Durchführung der Behandlung noch die Auswirkungen dieser Behandlung auf die primären (pCR) oder sekundären (EFS/OS) Endpunkte der Studie.

Diese Ergebnisse unterstützen die Einbeziehung von Carboplatin in die neoadjuvante Chemotherapie bei TNBC im Stadium II-III, unabhängig vom gBRCA-Status.

### Keynote 522

Keynote-522 ist die erste prospektive, randomisierte, placebokontrollierte Phase-3-Studie mit Pembrolizumab bei TNBC im Frühstadium in der neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung stellte **Prof. Peter Schmid**, Barts Cancer Institute, Queen Mary University of London, UK, fest.



Unter dem Vorsitz von **Prof. Thomas Ruhstaller** wählten die Expertinnen, **Dr. Elena Kralidis**, Zürich, **Dr. Ursula Hasler**, St. Gallen, und **Dr. Anna Tozzi**, Basel, als Vertreterin der Mentees der SAKK Young Oncology Academy, 7 Abstracts aus den Gebieten gynäkologische Karzinome und Brustkrebs zur Präsentation aus.

Keynote-522 hat seine beiden primären Endpunkte erreicht:

- Die neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab + Chemotherapie führte zu einem statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Anstieg der pCR (ypT0/Tis ypNO) ( $P=0,00055$ ).

Neoadjuvante Pembrolizumab+Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Pembrolizumab-Behandlung zeigte eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des EFS ( $P=0,00031$ ).

Zu diesem frühen Zeitpunkt zeigte sich in der Pembrolizumab-Gruppe ein positiver Trend beim OS, die Nachbeobachtung läuft noch.

Die Sicherheit entsprach den bekannten Profilen der einzelnen Therapien, es gab keine neuen Sicherheitsbedenken.

Die meisten immunvermittelten SARs traten in der neoadjuvanten Phase auf, waren geringfügig und durch Unterbrechung der Behandlung, Verabreichung von Steroiden und/oder Hormonersatz beherrschbar.

Auf der Grundlage der Ergebnisse der Keynote 522 hat die US-amerikanische FDA Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie als neoadjuvante Behandlung zugelassen und dann als Einzelwirkstoff als adjuvante Behandlung nach der Operation für die Behandlung von Patienten mit Hochrisiko-TNBC im Frühstadium fortgesetzt.

### Keynote -355

**Endgültige Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studie zur Erstlinienbehandlung von metastasiertem dreifach negativem Brustkrebs mit Pembrolizumab + Chemotherapie im Vergleich zu Placebo + Chemotherapie**

Pembrolizumab+Chemotherapie führte zu statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserungen bei PFS und OS im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie für die Erstlinienbehandlung von PD-L1-positivem (CPS<10) metastasiertem TNBC und erfüllte die beiden primären Endpunkte.

Konsistente Ergebnisse wurden in allen Patientenuntergruppen beobachtet.

Die Ergebnisse für die wichtigsten sekundären Endpunkte ORR, DCR und DOR sprachen für Pembrolizumab+Chemotherapie, stellte Frau **Prof. Hope Rugo**, San Francisco, die die Studie präsentierte, fest.

Die Sicherheit entsprach den bekannten Profilen der einzelnen Therapien, ohne dass neue Sicherheitsbedenken aufgetreten wären.

Die Ergebnisse unterstützen Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie als neues Standardbehandlungsschema für Patienten mit lokal rezidivierendem, inoperablem oder metastasiertem TNBC, deren Tumoren PD-L1 exprimieren (CPS >10).

### MONALEESA-2.

Die Ergebnisse der MONALEESA-2- Phase III Studie bei postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem HR+/HER2-Brustkrebs, die mit Endocrin+Ribociclib behandelt werden wurden von **Prof. Gabriel Hortobagyi**, Houston, präsentiert.

Die Erstlinienbehandlung mit Ribociclib + Letrozol zeigte bei postmenopausalen Patientinnen mit fortgeschrittenem HR+/HER2-Brustkrebs einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen OS-Vorteil im Vergleich zu Placebo + Letrozol.

Das mediane OS wurde um mehr als 12 Monate verlängert (63,9 mit Ribociclib plus

Letrozol gegenüber 51,4 Monaten mit Placebo plus Letrozol). HR war 0,76 (95% CI 0,63-0,93;  $p=0,004$ ). Die Sechs-Jahres-Überlebensrate betrug 44,2% bzw. 32,0% für Ribociclib und Placebo. Bei Ribociclib wurden nach einer Nachbeobachtungszeit von mehr als 6,5 Jahren keine neuen Sicherheitssignale festgestellt.

Ribociclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie ist die einzige Erstlinientherapie, die einen OS-Vorteil bietet und sollte daher als bevorzugte Behandlungsoption für HR+/HER2-fortgeschrittenes Mammakarzinom in Betracht gezogen werden. Die MONALEESA-Studien mit Ribociclib zeigen einen konsistenten Gesamtüberlebensvorteil unabhängig vom endokrinen Therapiepartner, der Therapielinie oder dem Menopausenstatus.

### DESTINY-Breast03 Trastuzumab

Trastuzumab Deruxtecán (T-DXd) vs. Trastuzumab Emtansin (T-DM1) bei Patientinnen mit HER2+ metastatischem Brustkrebs. Die Resultate der Phase 3 Studie DESTINY-Breast03 wurden von **Dr. Javier Cortes**, vorgestellt.

Trastuzumab Deruxtecán zeigte in dieser ersten randomisierten Phase 3 Studie bei Brustkrebs eine hochgradig bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung des PFS im Vergleich zu T-DM1 bei Patienten mit HER2-positivem metastatischem Brustkrebs: PFS HR 0,26 ( $p_{7,8} \times 10^{-22}$ ). DXd zeigte einen konsistenten Nutzen über wichtige Untergruppen und Wirksamkeitsendpunkte hinweg mit einer bestätigten ORR für T-DXd von 79,7% gegenüber 34,2% für T-DM1 (CR 16,1% vs. 8,7%) und einen ermutigenden OS-Trend zum Zeitpunkt der ersten Zwischenanalyse. Die 12-Monats-OS-Rate für T-DXd betrug 94,1% gegenüber 85,9% für T-DM1. Das Sicherheitsprofil zwischen den beiden Gruppen war vergleichbar. Die Raten aller Arzneimittel bedingten unerwünschten Nebenwirkungen des Grades  $\geq 3$  waren in beiden Armen vergleichbar. Bei keiner der beiden Gruppen traten ILD/Pneumonitis-Ereignisse des Grades 4 oder 5 auf. Diese Daten sprechen dafür, dass T-DXd die Standardtherapie für 2L HER2-positivem metastatischem Brustkrebs BC werden sollte.

## Session Gastrointestinale Tumoren



Die Session wurde von **Dr. Daniel Helbling, Zürich**, präsiert zusammen mit **PD Dr. Sara de Dosso, Bellinzona, Prof. Ueli Güller, Thun, Dr. Gabriel Hess und Dr. Panagiotis Ntellas, Ionnana**, beide als Vertreter der Mentees der **SAKK Young Oncology Academy**. Sie umfasste 7 Beiträge, 3 aus dem oberen und 4 aus dem unteren Gastrointestinaltrakt.

### Pankreas-Karzinom

Das Pankreaskarzinom hat eine aggressive Tumorbilologie und frühe Micrometastasen. Autopsiestudien zeigen bei 2 cm 70% Micrometastasen, bei 4cm 100% Micrometastasen. Es ist seit Beginn eine systemische Krankheit. Die Rezidivraten nach Resektion in der gesamten Population mit Pankreaskarzinom beträgt mehr als 90%. Die Patienten befinden sich nach einer pp-Whipple-Operation häufig in einem schlechten Allgemein-/Ernährungszustand. Die Therapie ist eine neoadjuvante systemische Therapie - ähnlich wie bei Ösophagus-, GEJ-, Magen- und Rektumkrebs, so **Prof. Ueli Güller, Thun**, in seiner Einleitung. Chirurgen sagen «Chirurgie ist der Standard of Care». Prof. Güller hält dagegen es gibt 2 Standards of Care: A) basierend auf randomisierten, kontrollierten Studien, B) wir haben es immer so gemacht. Es ist wichtig zu wissen, was **Prof. Murray Brennan, Sloan Kettering Institute**, gesagt hat «Biologie schlägt Skalpell – jederzeit». Dies ist bestimmt wahr für Pankreaskrebs.

### Perioperativ oder nur adjuvant nab-Paclitaxel plus Gemcitabine bei resezierbarem Pankreaskrebs. Die Neonax Studie

Die Rationale war, dass sogar resezierbarer Pankreaskrebs immer noch eine schlechte Prognose hat, so **Prof. Thomas Seufferlein, Ulm**. Können wir das Outcome durch Modifikation der systemischen Therapie verbessern, entweder durch Zugabe chemotherapeutischer Wirkstoffe (nab-Paclitaxel) oder durch perioperative Behandlung wie beim Ösophagus-/Magen- oder Rektumkarzinom?

NEONAX untersuchte dies Frage in einem randomisierten Setting. Es ist eine interventionelle, prospektive, randomisierte kontrollierte, Open-Label, zweiseitige Phase II Studie gegen eine fixierte Überlebenswahrscheinlichkeit. «mITT»: Behandlung im Arm A startete mit neoadjuvanter Behandlung und R0/R1 Resektion, Arm B R0/R1 Resektion und Start der adjuvanten Therapie Nab-Paclitaxel, Gemcitabine. Primärer Endpunkt war Verbesserung der DFS Rate 18 Monate nach Randomisierung in beiden Armen von 38% (historische ONKO.001) bis 55% in der mITT Population.

Sekundäre Endpunkte OFS, OS und R0 Resektionsrate in der ITT Gruppe in beiden Armen. ORR und Tumorregression in Arm A, QoL.

Neonax erreichte eine 55% DFS Rate nach 18 Monaten in der ITT Population in beiden Armen nicht (Arm A 32.2%, Arm B 41.4%). Die neoadjuvante Therapie mit 2 Zyklen Gemcitabine plus nab-Paclitaxel ergab ein gutes Tumoransprechen (ORR 28.9%). Die Tumorprogressionsrate war niedriger als erwartet (6.7%). Die R0 Resektionsrate war hoch (87.8%; Upfrontoperation 67.4%). 90% der Patienten schlossen die präoperative Chemotherapie ab. Adjuvant Arm B: nur 42% der Patienten begannen und 27% schlossen die adjuvante Chemotherapie ab. mDFS betrug 11.4 Monate im perioperativen und 5.9 Monate im adjuvanten Arm in der ITT Analyse.

Eine grössere Gruppe von Patienten kann profitieren, wenn die Chemotherapie vor der Chirurgie verabreicht wird,

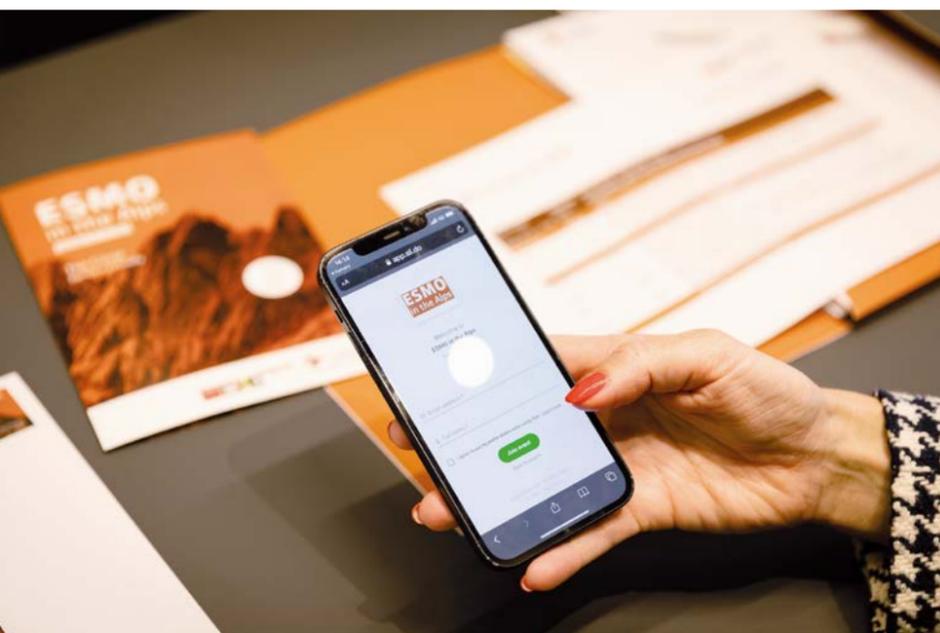
Die neoadjuvante Chemotherapie sollte als Standard für neue klinische Studien gelten.

### Prodige 24/CCTG PAG

3 Jahre mehr Follow-up von der ursprünglichen Publikation. Die Prodige 24/CCTG PAG Studie untersuchte die Sicherheit und Wirksamkeit von mFOLFIRINOX vs. Gemcitabine allein bei Patienten mit reseziertem Pankreaskarzinom. Krankheitsfreies Überleben diente als primärer Endpunkt. 490 Patienten waren notwendig um 342 Ereignisse für die finale Analyse zu erhalten. Das Data and Safety Monitoring Committee empfahl die frühe Analyse und Publikation der Ergebnisse.

Die finale Analyse wurde mit 314 Ereignissen (91.8%) und einem medianen Follow-Up von 33.6 Monaten durchgeführt und die ersten Resultate wurden publiziert. Die aufdatierten 5-Jahres OS Daten und die prognostischen Faktoren für OS in der ITT Population wurden von **Prof. Thierry Conroy, Nancy**, präsentiert.

Die publizierten Daten der primären Analyse wurden vollständig bestätigt: die adjuvante Chemotherapie mit mFOLFIRINOX mit > 5 Jahren Follow-Up ist Gemcitabine überlegen mit signifikant besseren Outcomes, krankheitsfreies Überleben, Metastase-freies Überleben, spezifisches Überleben und Gesamtüberleben. Die Vollendung aller Zyklen scheint ein wichtiger prognostischer Faktor zu sein. Die reifen Daten dieser Studie bestätigen, dass mFOLFIRINOX das wirksamste Regime im adjuvanten Setting für fitte Patienten ist. In der Diskussion ergab sich, dass für ältere Patienten mFOLFIRINOX weniger in Frage kommt. Prof. Güller stellte die Frage, was mit einem Patienten, der einen CA19.9-Wert von 15000 aufweist, zu tun ist? Dieser Mann hat sicher Metastasen. Prof. Güller und PD Del Sosso würden ihn aufklären und behandeln.



## Magenkarzinom

**Dr. Panagiotis Ntellas** präsentierte eine kurze Übersicht über das Magenkarzinom. 90% sind Adenokarzinome. Nach der Lauren Klassifizierung differenziert/undifferenziert oder intestinal/gut differenziert.

Es existieren 4 Subtypen

- A) Epstein Barr Virus bezogene Tumoren
- B) Instabile Microsatellitentumore
- C) Genomisch stabile Tumoren
- D) Chromosomal instabile Tumoren

Diese Einteilung hat auch therapeutische Konsequenzen, stellte der Referent fest. Er erwähnte die Studien mit Immuntherapeutika beim Magenkarzinom ATTRACTION 2-3, ATTRACTION-4 und KEYNOTE 062.

## Checkmate 649 Studie

Checkmate 649 wurde bereits 2020 vorgestellt. Die aufdatierten Resultate wurden von **Dr. Yelena Janjigian**, New York, präsentiert. Es handelt sich um die Behandlung des fortgeschrittenen Magenkarzinoms (GC), des Krebses des gastroösophagealen Übergangs (GEJC) und des Ösophagus-Adenokarzinoms (EAC) mit Nivolumab plus Chemotherapie oder Ipilimumab vs. Chemotherapie als Erstlinientherapie.

NIVO+Chemo zeigte bei zuvor unbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem GC/GEJC/EAC nach weiteren 12 Monaten eine weitere Verbesserung von OS, PFS und objektivem Ansprechen im Vergleich zur Chemo und einen klinisch bedeutsamen langfristigen OS- und PFS-Vorteil mit anhaltender Trennung der KM-Kurven, höheres ORR und dauerhafteres Ansprechen, Vertiefung des Ansprechens mit zusätzlichem vollständigem Ansprechen bei längerem Follow-up. NIVO+IPI verbesserte das OS im Vergleich zur Chemotherapie bei Patienten mit PD-L1 CPS  $\geq 5$  dagegen nicht signifikant.

Es wurden keine neuen Sicherheitssignale bei NIVO + Chemo oder NIVO + IPI festgestellt

Längere Nachbeobachtungsdaten für NIVO + Chemo unterstützen den Einsatz als neue Standard-Erstlinienbehandlung bei Patienten mit fortgeschrittenem GC/GEJC/EAC

Diese Studie stellt eine praxisändernde Studie dar.

## Rektumkarzinom

### CONVERT

Neoadjuvante Chemotherapie mit Oxaliplatin und Capecitabine versus Bestrahlung mit Capecitabine bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom mit unbeteiligter mesorektaler Faszie. Die initialen Resultate einer multicenter, randomisierten, Open-label Phase III Studie wurden von Dr. Pei-Rong Ding, Guangzhou, vorgestellt.

Neoadjuvante Chemotherapie (nCT) mit Capecitabine/Oxaliplatin (CapeOx) allein erzielte eine ähnliche pCR-, cCR- und eine gute Downstaging-Rate (ypStadium 0-1) im Vergleich zu neoadjuvanter Chemo-radiotherapie. nCT mit CapeOx allein reduzierte die peri-operative Fernmetastasen- und präventive Ileostomie-Rate.

Die Sicherheit war in beiden Armen ähnlich: nCRT geht mit einer geringeren Compliance in der adjuvanten Phase einher.

CapeOx könnte eine mögliche Alternative zur CRT bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom mit unbeteiligter mesorektaler Faszie darstellen. Eine langfristige Nachbeobachtung ist erforderlich, um die Ergebnisse zu bestätigen.

## FOLFOXIRI plus Bevacizumab plus Atezolizumab versus FOLFOXIRI plus Bevacizumab als Erstlinientherapie bei unresezierbarem metastatischem Kolorektalkarzinom-Patienten.

Die Resultate der Phase III randomisierten Atezotribe Studie von CONO wurden von **Dr. Chiara Cremolini**, Pisana, präsentiert. Folfiri/Bevacizumab ist eine wertvolle Erstlinienoption für mCRC-Patienten, die in den wichtigsten klinischen Leitlinien weltweit empfohlen wird.

Eine Metaanalyse der Daten einzelner Patienten aus fünf randomisierten Studien zu FOLFOXIRI/Bevacizumab im Vergleich zu Triplets (FOLFOX oder FOLFIRI/Bevacizumab) lieferte eine solide Bestätigung für einen signifikanten und klinisch bedeutsamen Überlebensvorteil von Triplet/Bevacizumab als Ersttherapie bei inoperablem mCRC.

Während Immun-Checkpoint-Inhibitoren bemerkenswerte Ergebnisse bei MSI-high/dMMR mCRC lieferten, werden derzeit Strategien geprüft, um die Immuntherapie auch bei MSS/pMMR mCRC wirksam zu machen. Für die Kombination von Immuncheckinhibitoren mit Bevacizumab gibt es eine biologische Rationale. In instabilen Mikrosatelliten wirken Immuncheckinhibitoren nicht. Bevacizumab potenziert die Funktionen dendritischer Zellen, erhöht die Infiltration von T-Zellen in den Tumor und vermindert die Aktivität immunsuppressiver Zellen.

Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht: die Zugabe von Atezolizumab zu upfront FOLFOXIRI/Bevacizumab als initiale Therapie des mCRC verlängerte das PFS in molekular unselektierten mCRC Patienten (HR:0.69). Es wurden kein Unterschied in der RECIST-Ansprechrates und keine Sicherheitsprobleme beobachtet. Die OS-Daten waren zum Zeitpunkt des Cut-offs noch nicht ausgereift (28% der Ereignisse). Das Ausmass des PFS-Vorteils ist je nach MMR-Status heterogen (p für Interaktion 0,010).

In der dMMR-Untergruppe wurden beeindruckende Ergebnisse mit FOLFOXIRI/Bevacizumab/ Atezolizumab berichtet (medianes PFS bei einem mittleren Follow-Up von 20,6 Monaten wurde nicht erreicht). In der pMMR-Subgruppe bot der Zusatz von Atezolizumab immer noch einen statistisch signifikanten Vorteil gemäss dem ursprünglichen Studiendesign (HR 0,78, p=0,071).

Biomarker werden derzeit als Prädiktoren für den Nutzen des Zusatzes von Atezolizumab in der pMMR-Untergruppe untersucht, darunter TMB; TILs, DetermalIO<sup>®</sup>; Immunoscore<sup>®</sup> und Immunoscore<sup>®</sup> CR IC; fäkales Mikrobiom.

## Krystal-1

### Adagrasib als Monotherapie oder kombiniert mit Cetuximab bei Patienten mit kolorektalkrebs, die eine KRASG12c Mutation haben.

Adagrasib ist ein differenzierter, selektiver Inhibitor von KRAS<sup>G12C</sup>. KRAS<sup>G12C</sup>-Mutationen kommen in ungefähr 3%-4% von Kolorektalkarzinomen vor und agieren als onkologische Treiber. Sie sind negative Prädiktoren der Effizienz von Cetuximab, so **Prof. Jared Weiss**, Chapel Hill, der die Studie präsentierte. Das KRAS-Protein wechselt zwischen GTP-on und GDP-off-Zuständen und hat eine Protein-Resynthese-Halbwertszeit von 24 Stunden. Adagrasib, ein kovalenter Inhibitor von KRAS<sup>G12C</sup>, bindet KRAS<sup>G12C</sup> irreversibel und selektiv in seinem inaktiven, GDP-gebundenen Zustand und wurde auf die gewünschten Eigenschaften hin optimiert, darunter lange Halbwertszeit von 24 Stunden, dosisabhängige PK und Gehirnpenetration.

Die Aufrechterhaltung einer kontinuierlichen Adagrasib-Exposition oberhalb eines Schwellenwerts ermöglicht die Hemmung der KRAS-abhängigen Signalübertragung während des gesamten Dosierungsintervalls und maximiert die Antitumoraktivität. Die Kombination von Adagrasib mit Cetuximab, einem EGFR-Inhibitor, kann die Hemmung der KRAS-abhängigen Signalübertragung verstärken oder eine adaptive Rückkopplung überwinden, um die Ergebnisse zu verbessern.

Die Adagrasib-Monotherapie zeigte eine vielversprechende klinische Aktivität (Ansprechrates 22%) und eine weitgehende Krankheitskontrolle (DCR 87%) bei stark vorbehandelten Patienten mit CRC, die eine KRAS<sup>G12C</sup>-Mutation aufweisen.

Adagrasib + Cetuximab zeigte eine ermutigende klinische Aktivität (Ansprechrates 43%, DCR 100%) bei stark vorbehandelten Patienten mit CRC mit KRAS<sup>G12C</sup>-Mutation.

Adagrasib ist gut verträglich und hat ein überschaubares Sicherheitsprofil, sowohl als Monotherapie als auch in Kombination mit Cetuximab.

Adagrasib + Cetuximab wird im Zweitlinien-Setting in KRYSTAL-10 untersucht, einer Phase-3-Studie bei Patienten mit KRAS<sup>G12C</sup>-mutiertem mCRC.

Für Prof. Güller ist diese Studie eines der Highlights dieser Session über Gastrointestinaltumoren.





Die Session wurde von Prof. Jörg Beyer, Bern, präsiert zusammen mit Frau Prof. Anja Lorch, Zürich, PD Dr. Aurelius Omlin, St. Gallen, Dr. Katharina Hoppe, Zürich und Dr. Ange Mampuya, CHUV Lausanne, beide als Vertreter der Mentees der SAKK Young Oncology Academy.

## Session Urogenitaltumoren

### Prostatakarzinom

In einer Einführung präsentierte PD Dr. Aurelius Omlin die Therapielandschaft des Prostatakarzinoms im Jahre 2021 (Abb.1). Die beiden ausgewählten Vorträge werden sich mit der STAMPEDE-Studie und der PEACE-1-Studie befassen.

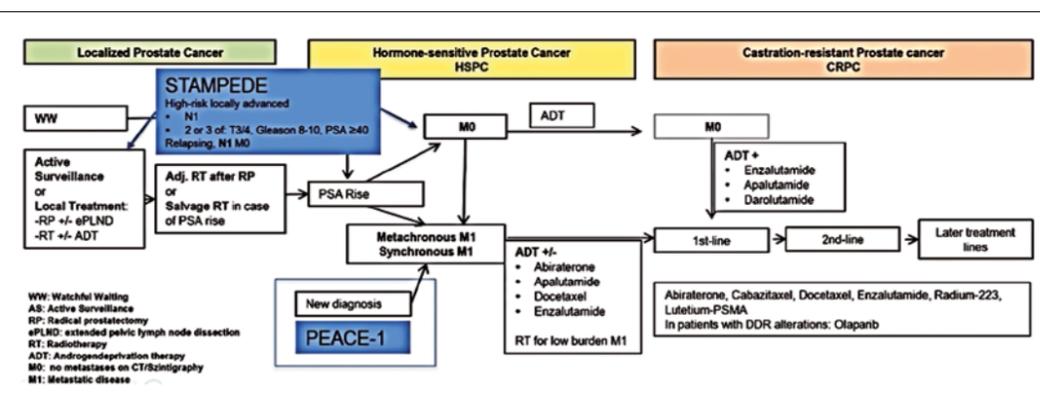


Abb.1: Therapielandschaft des Prostatakarzinoms im Jahre 2021

**Abirateronacetat plus Prednisolon (AAP) mit oder ohne Enzalutamid (ENZ) zur Androgendeprivationstherapie gegeben (ADT) verglichen mit ADT allein bei Männern mit nichtmetastatischem Hochrisiko-Prostatakarzinom. Eine kombinierte Analyse von zwei Vergleichen mit dem Stampede Protokoll.**

Die Studie wurde von Prof. Gerhardt Attard, London, präsentiert.

Zwei Jahre einer auf Abirateronacetat plus Prednison -basierten Therapie verbessert die Metastasen-freie Überlebenszeit und das Gesamtüberleben von Hochrisiko-M0-Prostatakarzinomen, die mit einer ADT beginnen signifikant, und sollte als neuer Pflegestandard betrachtet werden.

Die Zugabe von Enzalutamid erhöht die Toxizität, hat aber keine erkennbaren Auswirkungen auf die Wirksamkeit.

### PEACE-1

Peace-1 ist eine Phase 3 Studie mit einem 2x2 Faktordesign bei Männern mit de novo metastatischem, kastrations-sensitivem Prostatakarzinom (mCSPC). Das Gesamtüberleben mit Abirateronacetat plus Prednison wurde rapportiert.

Der Referent, Prof. Karim Fizazi, Paris, fasste die Daten wie folgt zusammen: Die Zugabe von AAP zu ADT plus Docetaxel verbesserte das mediane PFS bei Männern mit mCSPC signifikant um 2.5 Jahre. Auch das OS wurde verbessert, wobei das Sterberisiko um 25% gesenkt wurde, selbst wenn 81% der Männer in der Kontrollgruppe anschliessend mindestens einen Androgen-Signal-Inhibitor der nächsten Generation erhielten. Der Vorteil entspricht einem medianen Lebenszeitgewinn von mehr als 1.5 Jahren für Männer mit hochvolumiger metastasierter Erkrankung. Prof. Fizazi ist überzeugt, dass diese Daten die Praxis verändern werden und dass ADT plus Docetaxel plus AAP (mindestens) bei Männern mit de novo hochvolumigem mCSPC zur Anwendung kommen sollte.

### STAR

Eine randomisierte mehrstufige Phase II/III Studie zum Vergleich einer Standard Erstlinientherapie (Sunitinib oder Pazopanib) mit vorübergehender Einstellung der Behandlung und der Möglichkeit, sie fortzusetzen, bei lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenkrebs. Die von Prof Janet Brown, Leeds, präsentierten Daten, die zeigten, dass eine medikamentenfreie Intervallstrategie im Hinblick auf Gesamtüberleben und qualitätsbereinigte Lebensjahre akzeptabel und potenziell kosteneffektiv ist, auch wenn die Unterschiede zwischen Überleben und Lebensqualität nicht signifikant verschieden waren. Die Referentin schloss mit dem Statement, dass obschon die Immuntherapie jetzt für viele Patienten die Erstlinientherapie darstellt, bleiben die TKI die geeignetste für einige Patienten in der Erstlinie und für viele andere in der Zweitlinie.

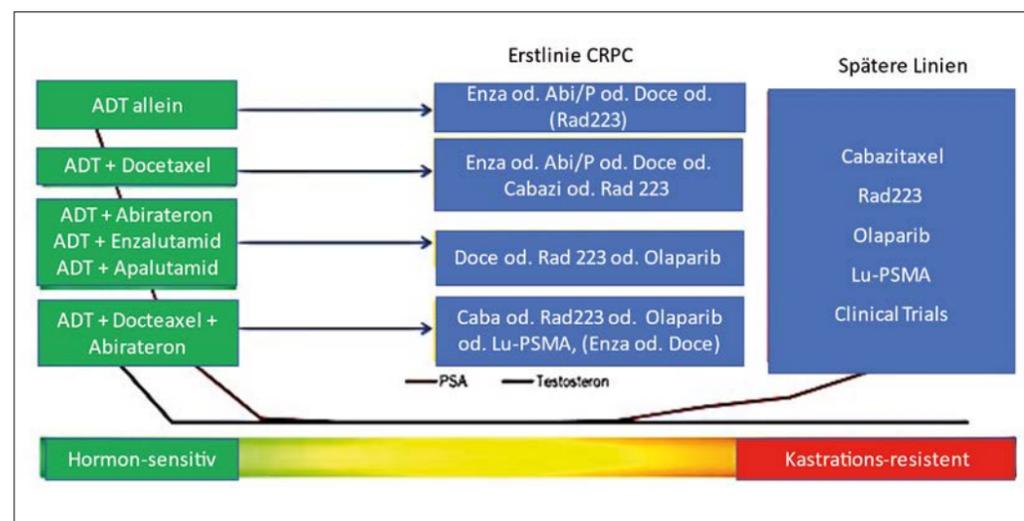
### PRISM

Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom - eine randomisierte Phase-II-Studie - wurde von Dr. Neven Vasudev, Leeds, präsentiert. Die Schlussfolgerungen von Dr. Vasudev waren: Die Verabreichung von Ipilimumab in Kombination mit Nivolumab im 12-Wochenrhythmus statt im 3-Wochenrhythmus war mit einer klinisch signifikanten Verringerung der Raten behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse vom Grad 3/4 verbunden (33% gegenüber 53%). Die Ergebnisse für das mediane PFS, die ORR, die Dauer des Ansprechens und das 12-Monate-OS waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Diese positive Phase-2-Studie unterstützt die weitere Erforschung verschiedener Nivolumab/Ipilimumab-Schemata, so der Referent.

In der Diskussion erinnerte PD Dr. Aurelius Omlin betreffend Stampede Studie, dass 2 Jahre Abiraterone/Prednison + ADT +/- RT (85%) einen absoluten Nutzen von 6 Jahren bringen.

- MFS 82% vs. 69% (absolut 13%, NNT=8)
- =S 86% vs. 77% (absolut 9%, NNT=11)

Er präsentierte die Behandlungsoptionen beim metastasierenden hormonsensitiven Prostatakarzinom und die Sequenzoptionen.



### Nierenzellkarzinom

Die adjuvante Therapie beim lokalisiertem Hochrisiko Nierenzellkarzinom setzt sich wie folgt zusammen, so Frau Prof. Lorch:

Nephrektomie als derzeitiger Standard. Rückfallquote bis zu 50%. Risikofaktoren sind Tumorgrosse, Lymphknoten-Beteiligung, Stadium.

Die adjuvante Zytokintherapie ist ohne Nutzen. Adjuvante Tyrosinkinaseinhibition sind ohne Nutzen für das DFS.

### Keynote-564

Die am ESMO von Tony Choueri präsentierte Studie wurde von Frau Prof. Anja Lorch, Zürich, vorgestellt. Keynote 564 ist die erste positive Phase-3-Studie zur adjuvanten Immuntherapie bei Nierenzellkarzinom. Die Studie ergab keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder im Symptom-Score bei der adjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo. Die Werte blieben in beiden Behandlungsgruppen über den berichteten Studienzeitraum stabil.

Krankheitsbezogene Symptome sind im Krankheitsstadium selten schwerwiegend.

Die PRO-Ergebnisse von Keynote 564 unterstützen die Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse der ersten vordefinierten Analyse von Keynote-564.

Pembrolizumab ist ein potenzieller neuer Therapiestandard für Patienten mit Nierenzellkarzinom in der adjuvanten Situation. Frau Prof- Lorch zeigte ferner eine Zusammenfassung der Studien zu Immuntherapie Kombinationen mit OS Benefit.

Zusammenfassung von Immuntherapie-Kombinationen mit OS Benefit beim Nierenzellkarzinom.

	Nivolumab + Ipilimumab CheckMate 214 (n=1096)	Pembrolizumab + Axitinib, Keynote 426 (n=861)	Nivolumab+ Cabozantinib CheckMate -9ER (n=651-)	Pembrolizumab+ Levantinib CLEAR (n=1096)
Follow-Up, Mo	60 (minimum)	42 (median)	23.5 (median)	26.6 (median)
Median PFS, Mo	12.3	15.7	17	23.6
PFS HR	0.86	0.68	0.52	0.39
Median OS, Mo	55.7	45.7	NR	NR
OS HR	0.72	0.73	0.66	0.86
ORR, %	39	60.4	54.8	71
CR, %	12	10.0	9.3	16.1
PD, %	17.6	11.3	6.2	5.4
QoL vs Sunitinib	verbessert	gleich	verbessert	Gleich bis verbessert

### Blasenkarzinom

#### GETUG/AFU V05 VESPER Phase III Studie

#### Hohe Dosis von Methotrexat, Vinblastin, Doxorubicin and Cisplatin (dd-MVAC) oder Gemcitabine und Cisplatin (GC) als perioperative Chemotherapie für Patienten mit Muskel-invasivem Blasenkarzinom.

Der Standard of Care für muskelinvasives Blasenkarzinom in 2021 ist Zystektomie und perioperative Chemotherapie, Level I Evidenz für neoadjuvante Chemotherapie.

Der Überlebensbenefit ist beschränkt auf Cisplatin-basierte Chemotherapie. Zwei Regimes werden in der Praxis häufig angewandt: dd-MVAC oder GC. Es existieren keine randomisierten Phase III Studien und es ist kein optimales CT-Regime definiert, so die Feststellungen von **Prof. Christian Pfister**, Rouen, der die Studie präsentierte.

Die VESPER Studie ist ein Meilenstein in der Geschichte der Chemotherapie des muskelinvasiven Blasenkarzinoms. Das dd-MVAC Regime sollte jetzt der Goldstandard für die neoadjuvante Chemotherapie werden, dank seiner grösseren lokalen Kontrolle und einer signifikanten Verbesserung des 3-Jahres PFS. Mit den finalen OS-Daten wird erwartet, dass die Resultate untermauert werden und zukünftige Studien mit optimaler Chemotherapie kombiniert mit Immuntherapie geplant werden können.

## Session Lungenkarzinom

### CHECKMATE 743

Die duale Immuntherapie mit Nivolumab und Ipilimumab, die sich in ihren Wirkmechanismen deutlich ergänzen, hat das Langzeitüberleben bei verschiedenen Tumorarten verbessert, so **Prof. Solange Peters**, Lausanne, in ihrer Einführung. In der randomisierten Phase-3-Studie Checkmate 743 verlängerte die Erstlinientherapie mit Nivolumab + Ipilimumab das Langzeitüberleben im Vergleich zur Chemotherapie bei Patienten mit inoperablem pleuralem Mesotheliom (MPM) signifikant. Dieses Therapieschema ist jetzt in der EU, den USA und anderen Ländern als Erstlinien -Behandlung für Erwachsene mit inoperablem MPM zugelassen. Es wurden bislang keine Langzeitergebnisse aus klinischen Studien mit Immuntherapie bei MPM berichtet.

Die Referentin präsentierte die ersten 3-Jahres-Überlebensdaten mit Immuntherapie bei Erstlinientherapie von MPM. NIVO + IPI erbrachte weiterhin dauerhafte und langfristige Vorteile gegenüber der Chemotherapie, ohne neue Sicherheitssignale, obwohl die Patienten ein Jahr lang nicht behandelt wurden: 3-Jahres-OS-Raten: 23% vs. 15%; 28 % der Responder sprechen nach 3 Jahren noch an. In explorativen Biomarker-Analysen schien ein hoher Wert der 4-Gene-Entzündungssignatur mit einem verbesserten Überlebensvorteil durch NIVO+IPI zu korrelieren.

Das OS zeigte bei allen LIPI-Scores eine dreifache Begünstigung von NIVO+IPI im Vergleich zur Chemotherapie, TMB korrelierte nicht mit dem Überlebensvorteil.

In einer Post-hoc-Analyse hatte der Abbruch von NIVO+IPI aufgrund von TEAEs keinen negativen Einfluss auf die langfristigen Vorteile, die bei allen randomisierten Patienten beobachtet wurden. 34 % der Responder, bei denen eine TEAE zum Abbruch der Behandlung führte, behielten ihr Ansprechen auch > 3 Jahre nach Absetzen der Behandlung bei.

Mit einer zusätzlichen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten bestätigen diese Daten aus Checkmate 743 NIVO+IPI als Standard für die Behandlung von inoperablem MPM unabhängig von der Histologie.

### WJOG9717L Studie

Die primären Ergebnisse einer randomisierten Phase-II Studie mit Osimertinib plus Bevacizumab im Vergleich zu Osimertinib Monotherapie bei unbehandelten Patienten mit nicht-Plattenepithel NSCLC, die EGFR-Mutationen aufweisen, wurden von **Dr. Hirotugu Kenmotsu**, Shizuoka Cancer Center, Japan, vorgestellt.

Diese Studie konnte keine Wirksamkeit von Osimertinib plus Bevacizumab gegenüber Osimertinib Monotherapie in Bezug auf die Verbesserung des PFS bei diesen Patienten zeigen. Für Patienten, die jemals geraucht haben oder eine Deletion im Exon 19 aufweisen, könnte die Kombination von Bevacizumab mit Osimertinib als Erstlinientherapie vorteilhaft sein. Diese Kombination könnte das mit Osimertinib verbundene Risiko einer Pneumonitis verringern.

### CHRISALYS Studie: Amivantinib und Lazertinib

Amivantinib ist eine EGFR-MCT bispezifischer Antikörper mit Aktivität gegen Immunzellen. Es ist in den USA zugelassen für die Behandlung von EGFR Exon 20 Insertion bei NSCLC welches während oder nach einer Platin-basierter Chemotherapie fortschreitet, so **Dr. Natasha Leighl**, Toronto. Lazertinib ist ein hochselektiver, hirndurchlässiger, 3. Generation EGFR TKI mit breitem therapeutischem Index, der eine Aufdosierung bis zu 240mg ohne zusätzliche Toxizität erlaubt. Präklinische Studien deuten auf eine potenziell



Frau PD Dr. Alessandra Curioni, Zürich, präsidierte die Session über Lungenkarzinome zusammen mit Prof. Miklos Pless, Winterthur

synergistische Antitumorwirkung hin, wenn sowohl die extrazelluläre als auch die katalytische Domäne von EGFR gleichzeitig angegriffen werden. Diese Analyse untersuchte den Beitrag der Zugabe von Lazertinib zu Amivantinib nach Versagen von Osimertinib.

Die Kombination von Amivantinib + Lazertinib nach Osimertinib scheint eine höhere Aktivität und Dauer des Ansprechens zu haben im Vergleich zu Amivantinib Monotherapie, mit einer potenziell verbesserten ZNS Protektion: AMI+LAZ ORR 36% mDOR=9.6 Monate (5.3 bis NR). AMI Monotherapie ORR =19%, mDOR 5.9 Monate (4.2-12.6). Die dokumentierte ZNS Progression war mit beiden AMI Monotherapie und AMI+LAZ niedrig (17% und 7%).

Das Sicherheitsprofil für die beiden Monotherapien und die Kombinationstherapie war mit früher berichteten Erfahrungen konsistent ohne neue identifizierte Sicherheitssignale. Die beiden Medikamente werden in zahlreichen weiteren Studien bei EGFR NSCLC Populationen evaluiert.

### IMpower 010:

IMpower 010 zeigte einen Vorteil für das krankheitsfreie Überleben nach Atezolizumab im Vergleich zur besten adjuvanten Behandlung nach adjuvanter Chemotherapie bei Patienten mit reseziertem NSCLC im Stadium IB-IIIa mit einem ausgeprägten Benefit in der Untergruppe deren Tumoren PD-L1 auf 1% oder mehr der Tumorzellen exprimierten., so **Dr. Enriqueta Felip**, Barcelona. Die Therapie zeigte keine neuen Sicherheitssignale. Atezolizumab nach adjuvanter Chemotherapie ist eine vielversprechende Behandlungsoption für Patienten mit reseziertem NSCLC im Frühstadium.

### Durvalumab-Konsolidierung bei Patienten mit nicht resezierbarem NSCLC im Stadium III mit treibenden Genomveränderungen

Durvalumab ist der Standard of Care als Konsolidierungstherapie nach Radiochemotherapie bei Stadium III nicht resezierbarem NSCLC. Seine Aktivität bei NSCLC Patienten mit Genomänderungen ist nur wenig charakterisiert. In der von **Dr. Mariona Riudavets Melia**, Villejuif, präsentierten retrospektiven Studie wurden Unterschiede in den Outcomes mit Durvalumab unter den verschiedenen molekularen Subgruppen bei Stadium III nicht resezierbarem NSCLC gefunden. Ähnlich wie bei fortgeschrittener Krankheit, hatten Patienten mit NSCLC mit KRAS Mutationen bessere ICI Outcomes, im Gegensatz zu Patienten mit anderen Treiber Mutationen wie EGFRm, BRAFm oder ALK. Die Referentin stellte fest, dass dies eine kleine retrospektive Studie ist und die Daten an einer grösseren Kohorte bestätigt werden müssen.



Die Session wurde präsentiert von Prof. Roger von Moos, Chur, zusammen mit Dr. Berna Özdemir, Bern, PD Dr. Marco Siano, Biel, und Dr. Vassilis Genoud, als Vertreter der Mentees der SAKK Young Oncology Academy.

## Session VARIA

### GORTEC-REACH trial

Avelumab-Cetuximab-Radiotherapie versus Standards of care bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Kopf-Hals-Epithelkarzinom. Die von **Prof. Dr. Jean Bourhis**, CHUV Lausanne, vorgestellten Resultate zeigten, dass die Kombination aus dem PD-L1-Antikörper Avelumab, Cetuximab und Strahlentherapie die Ergebnisse bei denjenigen, die für Cisplatin geeignet waren, im Vergleich zur Standardtherapie, einer intensitätsmodulierten Radiotherapie plus Cisplatin nicht verbesserten. Eine Zwischenanalyse ergab 1-Jahres Raten für das PFS von 64% für die Avelumab-basierte Therapie und 73% für die Standardbehandlung, womit die Futility-Grenze überschritten und die Standardbehandlung gegenüber der ICI-basierten Kombination bevorzugt wurde. Ein günstiger Trend für die Zugabe von Avelumab zu Cetuximab bei für Cisplatin nicht fitten Patienten wurde für das PFS, lokals regionaler Kontrolle und Fernmetastasen gesehen. Bei diesen fragilen und alten Patienten mit vielen Komorbiditäten ergab sich ein nicht signifikanter Anstieg der Todesfälle ohne Progression in der Tripletkombination ohne direkte Toxizität von Avelumab.

### Genexpressionsprofil unterscheidet Kurzzeit- und Langzeitüberlebende einer Immuntherapie bei Patienten mit rezidivierendem/metastasierendem Kopf-Hals-Krebs

Trotz der Einführung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren zur Behandlung rezidivierender oder metastasierter Plattenepithelkarzinome des Kopfes und Halses überlebt nur eine kleine Untergruppe von Patienten langfristig. Um Prädiktoren für das Ergebnis zu identifizieren, wurden Genexpressionsprofile bei Patienten an den entgegengesetzten Enden des Spektrums des Gesamtüberlebens nach ICI-Therapie untersucht. Die vorläufigen Daten weisen auf grundlegende Unterschiede in den Genexpressionsprofilen zwischen Langzeitüberlebenden und Kurzzeitüberlebenden nach der Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei platinrefraktärem rezidivierendem oder metastasierten Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und Halses hin. Diese Beobachtungen bedürfen weiterer Untersuchungen und könnten translationale Bedeutung für die Verbesserung der Behandlungsauswahl haben, so der Referent **Dr. Loris De Cecco**, Milano.

### Checkmate 651

Die Endergebnisse der Phase-3-Studie CheckMate 651 zeigten keine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) mit Nivolumab plus Ipilimumab im Vergleich zu Cetuximab, Cisplatin oder Carboplatin und Fluorouracil (EXTREME-Schema) in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit rezidivierenden oder metastasierten Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und Halses (SCCHN), stellte Prof. Athanassios Argiris, Athen, fest. Doch obwohl die CheckMate 651-Studie ihre primären Endpunkte nicht erreichte, zeigte die Kombination von Nivolumab plus Ipilimumab einen positiven Trend in Bezug auf das Gesamtüberleben bei einer Untergruppe von Patienten, deren Tumoren PD-L1 mit einem kombinierten positiven Score ( $CPS \geq 20$  oder  $CPS \geq 1$ ) exprimierten.

### KEYNOTE -122

Die Behandlungsoptionen beim fortgeschrittenen Nasopharynxkarzinom sind limitiert. Den Ergebnissen dieser multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-III Studie zufolge, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie. Epstein-Barr-Virus-Infektion ist ein primärer Risikofaktor für Nasopharynxkarzinom und Exposition für Epstein-Barr-Virus geht mit einer erhöhten PD-L1 Expression einher. Der PD-L1 Inhibitor Pembrolizumab zeigte Antitumoraktivität und beherrschbare Sicherheit bei Patienten mit vorbehandeltem, rezidivierendem oder metastasierendem

Nasopharynxkarzinom in der Phase Ib KEYBOTE-028 Studie. Keynote-122 ist eine multizentrische Open-label, randomisierte Phase 3 Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab Monotherapie vs. Chemotherapie bei Patienten, die mit Platin vorbehandelt waren, untersuchte. In dieser Studie verlängerte Pembrolizumab das Gesamtüberleben gegenüber der Chemotherapie in dieser Patientengruppe nicht, wie **Prof. Anthony Chan**, Hongkong, der Studienpräsentator feststellte. Pembrolizumab verbesserte auch das PFS, ORR oder DOR gegenüber der Chemotherapie nicht. Es zeigte aber ein beherrschbares Sicherheitsprofil und eine geringere Inzidenz behandlungsbedingter unerwünschter Nebenwirkungen im Vergleich zur Chemotherapie

### Welches sind die aktuellen Herausforderungen beim Melanom?

Frau **Dr. Berna Özdemir**, Bern, nannte die folgenden Probleme: Mangel an guten prognostischen Biomarkern, Mangel an prädiktiven Biomarkern, Daten über die optimale Dauer der Behandlung/Abbruch bei Ansprechen fehlen. Hohe Toxizitätsrate der Nivolumab-Ipilimumab-Kombination und maximal 50%ige Ansprechrate der NIVO-IPI-Kombination. Andere Kombinationen als IPI-NIVO fehlen. Fehlen einer adjuvanten Behandlung für Hochrisiko-Melanome im Stadium II. Keine wirksamen Behandlungsmöglichkeiten für mukosales/uveales Melanom. Daten zur optimalen Behandlungssequenz bei BRAF-mutiertem Melanom fehlen.

### Phase II Studie zu Ipilimumab, Nivolumab und Tocilizumab bei nicht resezierbarem metastatischem Melanom

IL-6 geht mit einem schlechten Outcome der Immuntherapie beim Melanom und bei Lungenkarzinom einher und ist ein negativer prognostischer Faktor. Es hat sich gezeigt, dass die IL-6-Blockade mit Tocilizumab die steroidrefraktäre Toxizität bei Patienten, die mit Checkpoint-Inhibitoren behandelt werden, umkehrt. Daher wurde eine Phase II-Studie mit Ipilimumab und Nivolumab in «flipped doses» bei gleichzeitiger Verabreichung des IL-6 blockierenden Antikörpers Tocilizumab alle 6 Wochen in einem zweistufigen Simon-Design konzipiert. 18 Patienten waren in Phase 1, und 49 in Phase II, wie der Studienpräsentator **Prof. Jeffrey Weber**, New York, feststellte.

Insgesamt nahmen 41 Patienten an der Studie teil. Die Rate an Grad 3-4 behandelungsbedingten unerwünschten Nebenwirkungen bei den behandelten Patienten betrug 17%, was niedriger ist als die erwartete Rate von 34% in Checkmate 511. Das Ansprechen nach RECIST lag bei 58% und damit höher als bei Checkmate 511 (47%), wobei nur 1/17 Responder und 1/15 stabile Patienten nach einer Nachbeobachtungszeit von 6 Monaten eine Progression aufwiesen. 23 Patienten waren bereits verstorben, alle im Zusammenhang mit einer Progression. 6 von 41 Patienten haben die Therapie aufgrund von Grad 2-3-4 Unerwünschten Wirkungen abgebrochen (14%). Die Biomarkanalysen deuten darauf hin, dass ein hoher IL-8 Wert in Woche 7 mit unerwünschten Wirkungen der Grade 3 und 4 verbunden ist. Diese Daten unterstützen die Durchführung einer randomisierten Phase II Trilogie mit IPI/NOVO vs. TOCI mit der Möglichkeit IL-8 Antikörper in Woche 4 oder 7 hinzuzufügen, so der Referent.

### MASTERKEY 265

Masterkey 265 ist eine Phase 3, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit Talimogen laherparepvec plus Pembrolizumab bei nicht resezierbarem Stage IIIB-IVM1c Melanom. Die Kombination von Talimogen laherparepvec (T-VEC)/-Pembrolizumab verbesserte weder das PFS noch das OS signifikant gegenüber Placebo-Pembrolizumab bei fortgeschrit-

tenem, nicht resezierbarem Melanom. Ein statistisch signifikanter numerischer Unterschied im medianen PFS von 5.8 Monaten wurde aber zwischen den Behandlungsarmen festgestellt, so **Prof. Helen Gogas**, Athen, die die Studie präsentierte. Die Ergebnisse zur Sicherheit von T VEC-Pembrolizumab entsprachen den bekannten Sicherheitsprofilen der einzelnen Wirkstoffe. Es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt.

**KEYNOTE-716**

Pembrolizumab versus Placebo nach kompletter Resektion von Hochrisiko Stadium II Melanom: Wirksamkeit und Sicherheit. Die Resultate der KEYNOTE-716 Studie wurden von **Dr. Jason Luke**, Pittsburgh PA, vorgetragen. Bei Patienten mit Melanom im Stadium IIB und IIC besteht ein hohes Risiko eines Krankheitsrückfalls und die Überlebensaussichten sind ähnlich wie beim Melanom im Stadium IIIA und IIB. Pembrolizumab verlängerte RFS und DMFS im Vergleich zu Placebo als adjuvante Behandlung für Melanom im Stadium III mit nachhaltigem RFS Vorteil:

HR für RFS 0.57, HR für DMFS 0.60. 3 Jahres-Follo-Up HR für RFS 0.56, RFS-Rate von 63.7% vs. 44.1%. Pembrolizumab ist für die adjuvante Behandlung von Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbefalls nach vollständiger Resektion zugelassen. KEYNOTE-716 ist die erste randomisierte, doppelblinde Phase 3-Studie eine anti-PD-1-Therapie (Pembrolizumab) gegenüber Placebo bei Patienten mit reseziertem Melanom im Stadium IIB und IIC.

Die adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab führte bei Patienten mit reseziertem Hochrisiko-Melanom im Stadium II im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Verringerung des Risikos eines Krankheitsrezidivs oder des Todes: HR 0.65; p=0.00658, medianes RFS in beiden Armen nicht erreicht. Weniger Fernrezidive bei Patienten in der Pembrolizumab-Gruppe im Vergleich zu Placebo (23 vs. 38). Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmte mit dem zuvor

definierten überein. Ungefähr 20% der Patienten im Pembrolizumab-Arm erhielten eine Langzeit-Hormontherapie zur Behandlung endokriner Toxizitäten. Die Lebensqualität blieb bei der adjuvanten Behandlung mit Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo erhalten. Die adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab ist eine wirksame Behandlungsoption mit nachweisbarem Nutzen für Patienten mit Hochrisiko-Melanom im Stadium II.

**1<sup>ST</sup> LINE  
IBRANCE + AI  
KASSEN-  
VERGÜTET<sup>1</sup>**

**GEMEINSAM  
MEHR ERREICHEN**

**BEI FORTGESCHRITTENEM  
HR+/HER2- BRUSTKREBS<sup>2</sup>**

**1<sup>st</sup>-line**

**2<sup>nd</sup>-line**

**PRÄ-, PERI- UND  
POSTMENOPAUSAL<sup>2,3,4</sup>**

IBRANCE® ist indiziert zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR+/HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer, oder, falls sie zuvor eine endokrine Therapie erhielten, in Kombination mit Fulvestrant. Bei prä-/perimenopausalen Frauen kombiniert mit LHRH Analoga.<sup>2</sup>

AI = aromataase inhibitor; HR+/HER2- = hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2 negative; LHRH = luteinising hormone-releasing hormone; mBC = metastatic breast cancer; PFS = progression-free survival

**Referenzen:** 1. Angaben zur Spezialitätenliste des Bundesamts für Gesundheit und der Limitatio finden Sie unter [www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx?searchType=Substance&searchValue=Palbociclibum](http://www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx?searchType=Substance&searchValue=Palbociclibum), Stand 01.08.2021. 2. Aktuelle Fachinformation IBRANCE® (Palbociclib), [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch). 3. Finn RS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-1936. 4. Cristofanilli M et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-39.

Referenzen sind auf Anfrage erhältlich.

**IBRANCE®** (Palbociclib). **Indikationen:** Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer, oder, falls sie zuvor eine endokrine Therapie erhielten, in Kombination mit Fulvestrant. Bei prä-/perimenopausalen Frauen kombiniert mit LHRH Analoga. **Dosierung:** Erwachsene: 125 mg einmal täglich (mit Mahlzeit) während 21 Tagen, gefolgt von einer siebentägigen Pause. Letrozol-, Anastrozol- oder Exemestan-Dosierung gemäss entsprechender Fachinformation; Fulvestrant-Dosierung gemäss Fachinformation. Dosisanpassung abhängig von individueller Sicherheit und Verträglichkeit. Keine Dosisanpassung bei leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung; Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung 75 mg einmal täglich im Schema 3/1. Bei leichter, mässiger oder schwerer Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich. Ungenügende Daten bei hämodialysepflichtigen Patienten. Behandlungsabbruch bei interstitieller Lungenerkrankung/Pneumonitis. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Palbociclib oder Hilfsstoffen. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Hämatologische Störungen (häufig febril), Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Appetit vermindert, Geschmacksstörung, Sehen verschwommen, Tränensekretion verstärkt, trockenes Auge, Epistaxis, interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, Übelkeit, Stomatitis, Diarrhoe, Erbrechen, ALT bzw. AST erhöht, Alopezie, Ausschlag, trockene Haut, Ermüdung, Asthenie, Fieber, u.a. **Packungen:** 75 mg, 100 mg und 125 mg: 21 Hartgelatine kapseln. Verkaufskategorie A. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch). (V016)



PP-IBR-CHE-0312 Aug 2021



**Prof. Ruhstaller, Dr. Helbling, PD Dr. Curioni und Prof. Beyer präsidierten die WRAP Up Session, die die Highlights und die Praxis verändernden Studien nochmals beleuchteten.**

## WRAP Up Session

### Highlights Urogenitalkarzinome

**Prof. Jörg Beyer** stellte zunächst fest, dass die Urogenital-Session wirklich wichtig war und vielleicht sogar wichtiger als ASCO in diesem Jahr. Das erste Highlight war die von **Prof. Attard** präsentierte Studie, die zeigte, dass das OS verbessert wird durch die Zugabe von Abiraterone während 2 Jahren zum Standard of Care plus Radiotherapie plus ADT bei neu diagnostiziertem, nicht metastasiertem Prostatakarzinom. Die Standardbehandlung war Radiotherapie nicht Chirurgie. Dies wird unsere Praxis wirklich ändern. Abiraterone ist allerdings noch nicht für diese Indikation zugelassen, was unbedingt vorangetrieben werden sollte. Das zweite Highlight war die von **Prof. Fizazi** vorgestellte PEACE-Studie, ebenfalls beim Prostatakarzinom, aber im hormonsensitiven metastatischen Setting. Patienten mit hohem Risiko, und nur diese, profitierten von einer Triple Therapie aus ADT, Abiraterone und Docetaxel, die das Gesamtüberleben bei neu diagnostiziertem hochvolumigem, metastatischem Prostatakarzinom verbesserte. Auch dies eine Praxis-verändernde Studie. Die Frage nach Möglichkeit, dass auch andere Medikamente ähnliche Wirkung zeigen wie Abiraterone beantwortet Dr. Omlin positiv. Enzalutamid und andere Medikamente werden ähnliche günstige Resultate zeigen. **Prof. Beyer** fasste zusammen «die Behandlung des Androgenrezeptors bringt Haare zum Leben». Das dritte Highlight war die GETUG/AFU V05 VESPER Phase III Studie beim Muskelinvasiven Blasenkarzinom, die zeigte, dass das dd-MVAC Regime zwar toxischer ist, aber ein besseres Ansprechen, besseres Gesamtüberleben und besseres 3-Jahres PFS bietet. Bislang hatte man das besser verträgliche Gemcitabine/Cisplatin-Regime als eine Art Standard verwendet. Auch diese Studie wird die Praxis verändern, dies zumindest bei fitten Patienten. Eine weitere Studie, die Prof. Beyer gefiel, ist die STAR-Studie, die die klinische Praxis einer intermittierenden Therapie bei ansprechenden Patienten mit Nierenzellkarzinom, die mit TKI Monotherapie behandelt wurde, untersuchte. Gemäss dieser Studie kann man eine intermittierende Therapie mit TKI durchführen und dadurch die Verträglichkeit steigern, sowie Kosten und Nebenwirkungen vermindern. Dies ist zumindest eine Studie, die zum Nachdenken anregt. Prof. Beyer regte zum Schluss an, dass bei Hodenkrebs eines der Expertenzentren aufgesucht werden sollte, damit diese entsprechende Studien durchführen können.

### Gastrointestinaltumoren

Hier gab es enttäuschenderweise keine Praxis-verändernden Studien, wie **Dr. Helbling** feststellte. Bei resezierbarem Pankreaskarzinom bewegt sich das Gebiet in Richtung neoadjuvanter Therapie, ohne dass eine grosse randomisierte Studie durchgeführt worden wäre. Dr. Helbling erwähnte zunächst die NEONAX Studie, eine randomisierte Phase II Studie mit perioperativem oder nur adjuvanter nab-Paclitaxel plus Gemcitabine bei resezierbarem Pankreaskarzinom. Die KRYSTAL-1 Studie, die zeigte, dass Adagrasib in Kombination mit Cetuximab eine vielversprechende systemische Therapieoption bei KRASG12C mutierten resezierbaren Pankreaskarzinompatienten ist. Er erwähnte ferner die Checkmate 649 mit Chemotherapie plus Nivolumab als Therapieoption beim metastasierten Magen, bei gastroösophagealen Übergangskarzinomen und CPS  $\geq 5$  bei hoher Mikrosatelliteninstabilität. mDFS betrug 11.4 Monate im perioperativen und 5.9 Monate

im adjuvanen Arm in der ITT Analyse. Eine grössere Gruppe von Patienten kann profitieren, wenn die Chemotherapie vor der Chirurgie verabreicht wird, aber nicht alle Patientenpopulationen.

### Highlights Brust-/ gynäkologische Karzinome

Eine Praxis-ändernde Studie ist die Phase III Keynote-826 Studie beim metastatischen Zervixkarzinom. Pembrolizumab als Zusatz zum Standard of Care (Platinduplet mit Bevacizumab) in der Erstlinientherapie beim metastasiertem Zervixkarzinom (CPS $>10$ ) verlängert PFS und OS, stellte **Prof. Ruhstaller** fest. Dies wird der neue Standard sein. Etwas offen ist die Frage, ob Bevacizumab notwendig ist, da die Hälfte der Patienten es erhielt die andere nicht. Die Studie war nicht darauf angelegt, diese Frage zu beantworten. Aber Pembrolizumab wird die Erstlinienimmuntherapie beim Cervixkarzinom sein. Die Brustsession war eine ausserordentliche, denn sie enthielt mehr Highlights als die letzten zwei oder drei Kongresse zusammengezählt. Es gab mehrere Praxis-ändernde Studien. Zunächst zum frühen Triple negativen Brustkrebs: Die Zugabe von Carboplatin zu Paclitaxel, gefolgt von Doxorubin und Cyclophosphamid, verbesserte in der BrighT-Ness, einer randomisierten Phase III Studie das pCR signifikant und führte zu einem verbesserten EFS nach einem medianen Follow-up von 4,5 Jahren. Dies ist eine Praxis-ändernde Studie so **Prof. Ruhstaller**. Aber auch die KEYNOTE-522 ist Praxis-ändernd. Diese Phase III Studie mit Pembrolizumab plus Chemotherapie vs. Placebo plus Chemotherapie als neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Pembrolizumab vs. Placebo als adjuvante Behandlung für frühen triple-negativen Brustkrebs zeigte, dass die Zugabe von Pembrolizumab im neoadjuvanen und adjuvanen Setting das EPS bei triple-negativem Brustkrebs signifikant und klinisch bedeutsam erhöht. Das Highlight der Highlights gemäss Prof. Ruhstaller ist aber die randomisierte Phase III Studie DESTINY. Sie zeigte, dass Trastuzumab-Deruxtecan eine gewaltige Verbesserung im Vergleich zu T-DM1 in der Zweitlinien-Behandlung von metastasierendem Brustkrebs ergibt (HR0.28). Trastuzumab ersetzt T-DM1 in dieser Indikation.

### Highlights der Lungen-Session

Die Highlights der Session über Lungenkarzinome waren die Checkmate 743 Studie und die IMpower010 Studie stellte Frau **PD Dr. Curioni** fest. Checkmate 743 bestätigte bei einer zusätzlichen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten die Wirksamkeit der Kombination Nivolumab + Ipilimumab als Standard für die Behandlung von inoperablem metastasierendem pleuralem Mesotheliom unabhängig von der Histologie. IMpower 010 zeigte einen Vorteil für das krankheitsfreie Überleben nach Atezolizumab im Vergleich zur besten adjuvanen Behandlung nach adjuvanter Chemotherapie bei Patienten mit reseziertem NSCLC im Stadium IB-IIIa mit einem ausgeprägten Benefit in der Untergruppe deren Tumoren PD-L1 auf 1% oder mehr der Tumorzellen exprimierten. Zum Schluss dankte **Dr. Helbling** den 14 Chairpersonen, der Technik, den Sponsoren und allen weiteren Personen, die dieses hervorragende Meeting mit vielen Highlights ermöglicht haben.

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



# COVID-19 und Krebs – Resultate vom ESMO

Outcome und prognostische Faktoren der SARS CoV-2 Infektion bei Krebspatienten:

## Eine Querschnittsstudie (SAKK 80/20 CaSA)

Es gibt eine anhaltende Kontroverse über das Ergebnis von COVID-19 bei Krebspatienten. Dies ist eines der wenigen Register über die Auswirkungen von COVID-19 bei Krebspatienten in einem Land, das stark von der Pandemie betroffen ist.

In dieser Kohortenstudie werden Daten über symptomatische, mit Sars-CoV-2 infizierte Patienten mit einer Krebsdiagnose aus 23 Schweizer Standorten, beginnend am 1. März 2020 erhoben. Das Hauptziel der Studie war es, die Folgen einer COVID-19-Infektion bei Patienten mit soliden und hämatologischen Malignomen zu beurteilen, während das sekundäre Hauptziel die Bestimmung der prognostischen Faktoren für den Ausgang der COVID-19-Infektion war.

Mit Stichtag 16. Juli 2020 wurden 357 Patienten mit einer Krebsdiagnose und symptomatischer COVID-19-Infektion in diese erste Analyse einbezogen. Die häufigsten Malignome waren Brustkrebs in 63 Fällen (18%), Lungenkrebs

in 40 Fällen (11%), Prostatakrebs in 24 Fällen (7%) und Myelom in 16 Fällen (5%), wobei 104 (38%) Patienten eine nicht kurative Erkrankung hatten. Die Krebsbehandlung innerhalb von 3 Monaten vor der Diagnose von COVID-19 war bei 65 Patienten (18%) eine Chemotherapie, bei 54 Patienten (15%) eine gezielte Therapie, bei 39 (11%) Steroide, bei 22 (6%) Checkpoint-Inhibitoren oder bei 155 Patienten (43%) keine Krebsbehandlung. 230 Patienten (65%) wurden wegen COVID-19 im Krankenhaus behandelt oder befanden sich bereits im Krankenhaus; 167 der hospitalisierten Patienten (73%) benötigten eine Sauerstoffbehandlung, 43 Patienten (19%) Intensivpflege, 31 (14%) invasive Beatmung. 63 Patienten starben an einer COVID-19-Infektion, was einer Sterblichkeitsrate von 18% entspricht. Signifikante Risikofaktoren für Tod waren Alter 65+ versus <65 (HR 5,84,  $p < 0,001$ ) und nicht kurative versus kurative Erkrankung (HR 2,34,  $p < 0,01$ ). Weder das männliche noch das weibliche Geschlecht (HR

1,59,  $p = 0,12$ ), Krebsart, geographische Region, Chemotherapie (HR 1,31,  $p = 0,44$ ), Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HR 2,25,  $p = 0,09$ ) noch pulmonale Komorbiditäten (HR 0,93,  $p = 0,86$ ) waren signifikante Risikofaktoren für den Tod.

### Schlussfolgerungen

Die Autoren fanden eine COVID-19-Mortalitätsrate bei realen Krebspatienten in einem Land mit einem dezentralisierten, qualitativ hochwertigen Gesundheitssystem, die deutlich höher ist als bei allen COVID-19-infizierten Patienten in der Schweiz (18% versus 5%). Die Rate von Krankenhausaufenthalten und Intensivpflege aufgrund von COVID-19 bei Krebspatienten ist erheblich.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Joerger M et al. Annals of Oncology 2020; 31 : Issue S4 - 2020

Outcome und prognostische Faktoren der COVID-19-Infektion bei Krebspatienten

## Finale Resultate von SAKK 80/20

Krebspatienten weisen ein erhöhtes Risiko für einen ungünstigen Verlauf der COVID-19 Infektion auf. Die SAKK 80/20 Studie umfasste ab dem 1. März 2020 gesammelte Daten aus 23 Schweizer Zentren von symptomatischen SARS-CoV-2 infizierten Krebspatienten, die die Mehrheit der Patienten in der Schweiz mit soliden und hämatologischen Malignomen abdecken. Das primäre Ziel war das Outcome der COVID-19-Infektion, das hauptsächlich zweite Ziel prognostische Faktoren.

Mit Datenschluss am 15. März, 2021, wurden 455 Patienten eingeschlossen. Die COVID-19 Diagnose basierte auf Nasen-Rachenabstrichen (PCR+) bei 428 Fällen (94.1%). Zu den signifikanten univariablen Kovariaten in der logistischen Regression (Ergebnis

Tod) gehörten Geschlecht, Alter 65+, nicht kurative Erkrankung, Intensivstation, Sauerstoffbedarf und Herz-Kreislauf-Erkrankung.

Die Schlussfolgerungen aus der Studie waren: die COVID-19-Mortalität bei Schweizer Krebspatienten ist hoch (21.5%). Es besteht eine substantielle Hospitalisierungsrate (62.6%) und Einweisung in die Intensivstation (13.6%). Ein dezentralisiertes Gesundheitssystem wie das Schweizer Gesundheitssystem verfügt über Ergebnisdaten, die mit stark zentralisierten Systemen wie des Vereinigten Königreichs oder den USA vergleichbar sind.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Joerger M et al. Outcome and prognostic factors of COVID-19 infection in cancer patients: Final results of SAKK 80/20 e-Poster #1570P ESMO 2021

COVID-19 und Krebsregister

## Lehren aus dem ersten Höhepunkt der SARS-CoV-2-Pandemie

Die SARS-Cov-2-Pandemie im Jahr 2020 hat Onkologie-Teams in aller Welt veranlasst, ihre Praxis zum Schutz der Patienten anzupassen. Erste Erkenntnisse aus China deuten darauf hin, dass Krebspatienten, insbesondere solche, die kürzlich einer Chemotherapie oder einer Operation unterzogen wurden, ein erhöhtes Risiko für ein schlechtes Outcome nach einer SARS-Cov-2-Infektion haben. Viele Register von Krebspatienten, die mit SARS-Cov-2 infiziert waren, entstanden während der ersten Welle. Die Erkennt-

nisse aus diesen nationalen und internationalen Studien wurden in einer Publikation zusammengefasst.

Die Autoren konzentrierten sich zudem auf die Risikofaktoren für Patienten mit soliden Krebserkrankungen und den Beitrag der systemischen Krebsbehandlung (SACT-Chemotherapie, Immuntherapie, gezielte Therapie und Hormontherapie) zu den Ergebnissen nach einer SARS-Cov-2-Infektion. Patienten mit Krebs die mit SARS-Cov-2 infiziert sind, haben im Vergleich zu Patienten ohne Krebs eine

höhere Sterbewahrscheinlichkeit. Häufige Risikofaktoren für Sterblichkeit nach einer COVID-19-Infektion sind Alter, männliches Geschlecht, Rauchen in der Vorgeschichte, eine Reihe von Begleiterkrankungen und ein schlechter Leistungsstatus.

Zu den onkologischen Merkmalen, die ein schlechteres Ergebnis vorhersagen können, gehören Tumorstadium, Krankheitsverlauf und Lungenkrebs. Die meisten Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen SACT und ungünstigen Ergebnissen feststellen. Jüngste Daten deuten

darauf hin, dass der Zeitpunkt der Behandlung mit SACT mit dem Sterberisiko in Verbindung stehen könnte. Die fortlaufende Rekrutierung für diese Register wird es ermöglichen, eine evidenzbasierte Versorgung anzubieten.

▼ WFR

Quelle: Lee AJX and Purshous K. COVID-19 and cancer registries: learning from the first peak of the SARS-CoV-2 pandemic. Brit J Cancer 2021; 124:1777-1784;

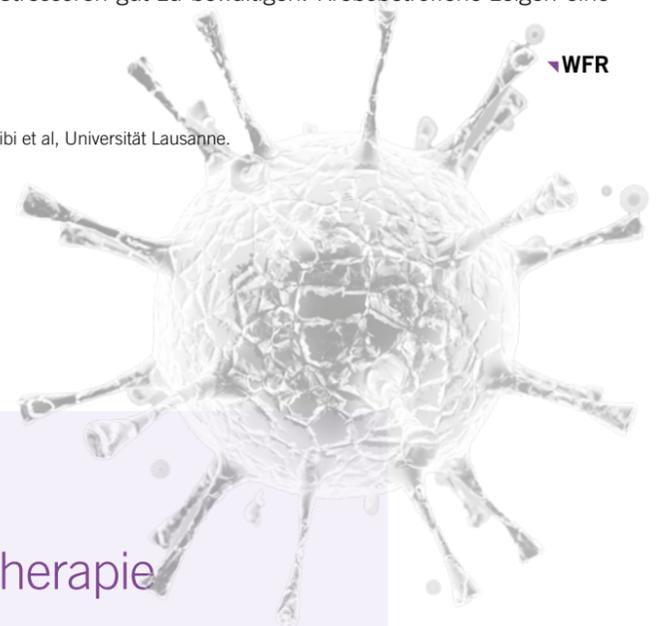
# Wie erleben Patientinnen und Patienten mit Krebs die COVID-19-Pandemie?

Die COVID-19-Pandemie bedeutet für Krebsbetroffene Veränderungen bei der Behandlung (Termine wurden per Telefon oder Online abgehalten, Behandlungen wurden verschoben oder angepasst, die Betroffenen weisen eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber dem Virus auf, es gab Einschränkungen bei der Anwesenheit von Angehörigen und eine soziale Isolierung. Die COVID-19-Umfragen zeigen, dass die psychische Belastung von Krebsbetroffenen höher ist als vor der Pandemie und dass sie vergleichbar ist zur allgemeinen Bevölkerung während der Pandemie.

Die Autorinnen führten eine schriftliche Befragung mit standardisierten Fragen und Antworten, die quantifizierbare Aussagen erlauben, durch. Die schriftliche Befragung war nicht spezifisch für COVID-19. Des Weiteren wurde ein mündliches Interview mit offenen Fragen, freiem Beantworten, Aussagen zum Erleben und der Möglichkeit, die Fragen konkret auf COVID-19 zu beziehen, durchgeführt.

Die Befragung zeigte, dass die erste Welle der COVID-19-Pandemie viele Anforderungen an das tägliche Leben von Krebsbetroffenen stellte. Sie war gekennzeichnet durch Unsicherheit, Sorgen, Bedarf an Beratung und Unterstützung in Bezug auf das Risiko für COVID-19 und Krebs. Während der zweiten Welle war die Belastung bei dänischen Patientinnen und Patienten relativ gering und die Resilienz relativ hoch. Die Studie hat gezeigt, dass Erfahrung mit der Krebserkrankung auch eine Ressource darstellen kann, d.h. die Befähigung weitere Stressoren gut zu bewältigen. Krebsbetroffene zeigen eine gewisse Resilienz.

Quelle: Vortrag von Dr. phil Karin Ribic et al, Universität Lausanne.



## Ösophaguskarzinom

### PD-1-Erhaltungstherapie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und kurativer Resektion

Im Rahmen der CheckMate 577-Studie wurde bei Patienten mit einem Ösophaguskarzinom bzw. einem Karzinom des gastro-ösophagealen Übergangs eine adjuvante Therapie mit Nivolumab untersucht und zwar nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie und kurativer Resektion. Eingeschlossen in diese Studie wurden 794 Patienten, die randomisiert Nivolumab oder Placebo erhielten. Mit dem PD-1-Inhibitor konnte nach einem Follow-up von 24,4 Monaten das mediane DFS von 11,0 Monaten unter Placebo auf 22,4 Monate verlängert werden (HR 0,69). Somit konnte das Risiko für Tod oder Rezidiv um 31% gesenkt werden. Nivolumab zeigte eine vertretbare Toxizität. Die Inzidenz für eine schwere Nebenwirkung Grad 3 oder 4 betrug in der Nivolumab-Gruppe 13%, in der Placebo-Gruppe 6%. 9% in der Immuntherapie-Gruppe und 3% in der Placebo-Gruppe mussten die Therapie abbrechen.

ESMO 2021 #1381P

PS

## Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom

### Enzalutamid reduziert Sterblichkeit um ein Drittel

Im Rahmen der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3 ARCHES-Studie wurde bei 1.150 Patienten mit einem hormonsensitiven, metastasierten Prostatakarzinom der Frage nachgegangen, ob die Gabe des Androgenrezeptor-Inhibitor Enzalutamid (Xtandi®) zusätzlich zu einer ADT die Prognose verbessert. Und in der Tat, die Sterblichkeit wurde um 34% reduziert. Das Risiko für eine radiologisch nachgewiesene Progression (rPFS) oder Tod wurde sogar um 61% gesenkt im Vergleich mit der Placebo-Gruppe bei einem medianen Follow-up von 14,4 Monaten. Das mediane OS wurde noch nicht erreicht. Das mediane rPFS lag unter Placebo bei 19 Monaten und war im Enzalutamid-Arm noch nicht erreicht. Die Therapie mit Enzalutamid wurde gut vertragen, die Nebenwirkungsrate lag im Placebobereich (24,3% vs. 25,6%). Die häufigsten Nebenwirkungen unter Enzalutamid waren Flush, Fatigue, Arthralgien, Hypertonie, Nausea, Diarrhoeen, Schwindel, Schwäche und muskuloskelettale Schmerzen.

ESMO 2021 LBA25

PS



**SIGNIFICANT OS ADVANTAGE IN mHSPC  $\Rightarrow$  34%<sup>3</sup>**

# START XTANDI™ EARLY TO EXTEND SURVIVAL<sup>3-7,\*</sup>



\* In all four trials the Enzalutamide arm showed a statistically significant increased survival rate as follows: PROSPER – metastasis-free survival (MFS), overall survival (OS); PREVAIL – OS, radiographic progression-free survival (rPFS); ARCHES – OS, rPFS; ENZAMET – OS, clinical progression-free survival (cPFS). The overall patient population in ENZAMET included those who received or did not receive concomitant docetaxel, and the efficacy and safety of XTANDI™ in combination with docetaxel is not established. ENZAMET was neither designed nor powered to analyze the results of overall survival in individual subgroups. Therefore, an improvement in overall survival cannot be established in any subgroup.

mHSPC = Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer

**References:** 1. Prescribing information for XTANDI™, July 2021, www.swissmedicinfo.ch. 2. Spezialitätenliste (SL), www.spezialitaetenliste.ch. 3. Armstrong AJ et al. Final overall survival analysis from arches: a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study of enzalutamide plus androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer, LBA25, ESMO Virtual Congress 2021, September 16–21, 2021. 4. Sternberg C et al. PROSPER: Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer N Engl J Med 2020; 382: 2197 – 2206. 5. Beer TM et al. Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study Eur Urol 2017. 6. Armstrong AJ et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer J Clin Oncol 2019; 37(32): 2974 – 86. 7. Davis ID et al. ENZAMET: Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer N Engl J Med 2019; 381(2): 121 – 31.

**Abridged prescribing information for XTANDI™ film-coated tablets:** **Comp:** Yellow round, film-coated tablets with 40 mg enzalutamide. **Ind:** 1. In combination with androgen deprivation therapy (ADT) for the treatment of men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). 2. In combination with LHRH agonists for the treatment of men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC), who have a high risk of developing metastases (in particular PSA<sup>†</sup> ≤ 10 months). 3. In combination with LHRH agonists for the treatment of men with metastatic CRPC with asymptomatic or mildly symptomatic progression after failure of ADT, and in whom chemotherapy is not yet clinically indicated. 4. In combination with LHRH agonists for the treatment of men with metastatic CRPC in cases of progression under or after docetaxel therapy. **Pos/Adm:** 160 mg (four 40 mg film-coated tablets) as a single, oral daily dose. The film-coated tablets should be taken whole with some water, with or without food. If patients experience toxic effects with a severity of ≥ 3 or an intolerable adverse effect, treatment should be suspended for one week or only continued if the toxic symptoms have regressed to a severity of ≤ 2. Treatment should then be continued with the same or a lower dose (120 mg or 80 mg). No dose adjustment is necessary for patients with mild, moderate or severe hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B or C, respectively) and for patients with mild or moderate renal impairment. No dose adjustment is necessary for elderly patients. Elderly patients experienced increased frequencies of grade 3 and higher AEs. This medicinal product is not indicated in the paediatric population. **Ca:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. In women who are or may become pregnant. **Warn/Precaut:** Please refer to the full prescribing information, which is published at www.swissmedicinfo.ch. **IA:** Strong CYP2C8 inhibitors should be avoided or used with caution. Caution should be exercised during concomitant use of XTANDI and medicines with a narrow therapeutic range which are substrates for CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 and UGT1A1. Medicines with a narrow therapeutic range which are substrates for P-gp, BCRP or MRP2 should be used with caution. To achieve optimum plasma levels, a dose adjustment may be required. **AE:** Of the 4168 patients in the controlled clinical trials who received XTANDI, 3265 patients (78.3%) were 65 years and over and 1469 patients (35.2%) were 75 years and over. The following section lists the undesirable effects according to the MedDRA classification that were observed in clinical studies. Adverse reactions are listed below by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000), not known (frequency cannot be estimated from the available data). **Infections and infestations:** Very common: infections<sup>1</sup>. Among pooled phase 3 studies, the subject incidence of infection (including minor and serious infections) was 35.6% among XTANDI treated subjects vs 25.3% among placebo treated subjects. For serious infection, the subject incidence of infection was 5.6% for XTANDI treated subject vs 3.9% among placebo treated subjects. **Blood and lymphatic system disorders:** Uncommon: leucopenia, neutropenia. **Immune system disorders:** Not known: hypersensitivity reactions, oedema (face, tongue, lip, pharynx). **Psychiatric disorders:** Common: anxiety, insomnia; Uncommon: visual hallucinations. **Nervous system disorders:** Common: headache, cauda equina syndrome, dizziness, amnesia, decreased concentration, memory impairment, restless legs syndrome; Uncommon: seizure, cognitive disorders; Not known: posterior reversible encephalopathy syndrome. **Cardiac disorders:** Common: ischemic heart disease<sup>2</sup>. As evaluated by narrow SMOs of Myocardial Infarction<sup>3</sup> and Other Ischemic Heart Disease<sup>4</sup> including the following preferred terms observed in at least two patients: angina pectoris, coronary artery disease, myocardial infarction, acute coronary syndrome, acute coronary syndrome, angina unstable, myocardial ischaemia, and arteriosclerosis coronary artery. **Vascular disorders:** Very common: hot flush (15.8%), hypertension (11.1%). **Gastrointestinal disorders:** Common: diarrhoea<sup>5</sup>; Not known: nausea, vomiting. **Among pooled phase 3 studies, the subject incidence of diarrhoea was 14.9% among XTANDI treated subjects vs 12.7% among placebo treated subjects. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Common: dry skin, pruritus; Not known: skin rash, severe skin reactions<sup>6</sup>. Acute generalized exanthematous pustulosis, dermatitis bullous, dermatitis exfoliative generalized, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, erythema multiforme, exfoliative rash, Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and toxic skin eruption have been reported in post-marketing cases (As evaluated by narrow SMO of Severe Cutaneous Adverse Reactions<sup>7</sup>). **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Very common: fractures (11.5%); Not known: myalgia, muscle spasms, muscular weakness, back pain. **Renal and urinary disorders:** Common: haematuria. **Reproductive system and breast disorders:** Common: gynecomastia. **General disorders and administration site conditions:** Very common: fatigue (32.7%), asthenia (11.9%). **Injury, poisoning and procedural complications:** Very common: syncope (falls) (11.3%). **Description of selected undesirable effects:** **Seizures:** In controlled clinical studies, 22 patients (0.5%) experienced a seizure out of 4168 patients treated with a daily dose of 160 mg XTANDI, whereas three patients (0.1%) receiving placebo and one patient (0.3%) receiving bicalutamide, experienced a seizure. Potentially contributing factors were present in several of these patients that may have independently increased their risk of seizure. The clinical trials excluded patients with prior seizure or risk factors for seizure. Dose appears to be an important predictor of the risk of seizure, as reflected by preclinical data, and data from a dose-escalation study. The mechanism by which enzalutamide may lower the seizure threshold is not known, but could be related to data from in vitro studies showing that enzalutamide and its active metabolite bind to and can inhibit the activity of the GABA-gated chloride channel. In the 9785-CL-0403 (UPWARD) single-arm study to determine the frequency of seizures in patients with predisposing factors for seizures, 8 of 366 (2.2%) patients treated with enzalutamide experienced a seizure. The median treatment duration was 9.3 months. **Neutropenia:** For concomitant administration of XTANDI and docetaxel, an increase in the occurrence of docetaxel-induced neutropenia cannot be ruled out. Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is very important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions online via the EIVIS portal (Electronic Vigilance System). You can obtain information about this at www.swissmedic.ch. P: XTANDI 40 mg film-coated tablets: cartons containing 112 tablets. **Dispensing category B.** For further information, please refer to the full prescribing information, which is published at www.swissmedicinfo.ch.**

# Interview

Interview von PracticeUpdate mit Prof. P. Grivas, Fred Hutchinson Cancer Research Center in Seattle, Washington



## ? PracticeUpdate: Welche Auswirkungen hat COVID-19 bei Krebspatienten?

Prof. Grivas: Ich freue mich sehr über einige sehr wichtige Daten, die wir auf der virtuellen ESMO-Tagung 2021 zu COVID-19 und Krebs gesehen haben. Dies ist ein sehr wichtiges Thema. Wir befassen uns schon seit langem mit dieser Pandemie, und wir haben als Gemeinschaft hart daran gearbeitet, Daten zu generieren, die in die klinische Diskussion über die Ergebnisse und Risikofaktoren bei Patienten mit Krebs und COVID-19 einfließen können. Wir haben auf der ESMO-Tagung auch

einige sehr aktuelle Daten gesehen, und ich werde versuchen, diese für Sie kurz zusammenzufassen.

Ich würde sagen, dass wir insgesamt Daten erhalten haben, die die negativen Ergebnisse oder, genauer gesagt, die schlechteren Ergebnisse bei Patienten mit Krebs, die von COVID-19 betroffen sind, im Vergleich zu Menschen ohne Krebs bestätigen. Krebs an sich, und insbesondere hämatologische Malignome und Immunsuppression sind mit schlechteren Ergebnissen verbunden.

## ? Welchen Einfluss hat die Krebserkrankung auf die Wirksamkeit des Impfstoffs COVID-19?

Die Impfung von Patienten mit Krebs muss auf jeden Fall priorisiert werden. Wir haben auf der ESMO-Tagung viele Datensätze zur Sicherheit und Wirksamkeit von COVID-19-Impfstoffen bei Krebspatienten gesehen.

Es gibt eine gewisse Heterogenität in der Patientenpopulation und natürlich auch unterschiedliche Auswirkungen der verschiedenen Behandlungen. So kann beispielsweise eine Chemotherapie eine gewisse Immunsuppression bewirken, so dass die Patienten möglicherweise weniger gut auf den Impfstoff ansprechen. Aber insgesamt kann man sagen, dass Krebspatienten gegen COVID-19 geimpft werden sollten, dass sie für diese Impfung bevorzugt werden sollten und dass die Impfstoffe insgesamt sicher und wirksam zu sein scheinen und waren. Ich denke, das ist eine wichtige Botschaft. Auch hier gibt es eine gewisse Variabilität bei den Antikörpertitern und der Messung der Immunität bei Patienten, insbesondere bei denen, die eine Chemotherapie erhalten.

## ? Was sind die wichtigsten Überlegungen, um eine COVID-19-Impfung für alle zu gewährleisten?

Ich denke, es ist wichtig, dass weltweit ein ausreichendes Angebot an Impfstoffen zur Verfügung steht und dass der Zugang zu Impfungen sichergestellt wird, nicht nur in den Indust-

rieländern, sondern auch in den Entwicklungsländern und den unterentwickelten Ländern in der Dritten Welt, wie wir sagen, denn es ist sehr wichtig, dass überall auf der Welt ein ausreichender und gleichberechtigter Zugang zur Versorgung und zu Impfungen besteht, und das gilt auch für Patienten mit Krebs.

Ich denke, es ist auch wichtig, dass wir als Gemeinschaft versuchen, die bestehenden Vorbehalte zu überwinden und der Wissenschaft den Weg ebnen. Ich möchte die Zuhörer ermutigen, sich diese wichtigen Sitzungen auf der ESMO virtual 2021 anzuschauen und sich die verschiedenen Präsentationen, Datensätze und Diskussionen anzusehen. Es besteht auch große Besorgnis über Burnout bei den Leistungserbringern im Gesundheitswesen, und es werden erhebliche Anstrengungen unternommen, um die Widerstandsfähigkeit und die unterstützende Infrastruktur zur Unterstützung der Arbeitskräfte zu verbessern und die Fluktuation zu verringern. Insgesamt sehr wichtige Daten, die erneut die Notwendigkeit aufzeigen, die Sicherheit und Wirksamkeit von Impfstoffen weithin bekannt zu machen, auch bei Krebspatienten, und erneut die Notwendigkeit eines gerechten und gleichberechtigten Zugangs zu Impfungen in allen Ländern der Welt.

## ? Wie sehen Sie Auffrischungsimpfungen und Krebspatienten im Hinblick auf Impfgerechtigkeit und eine breite Abdeckung der Bevölkerung?

Ich denke, dass sich die Daten über die dritte Auffrischungsdosis für den mRNA-Impfstoff gerade erst entwickeln, und wir müssen weitere Daten abwarten, während sich das Feld weiterentwickelt. Im Moment besteht unsere derzeitige Praxis an der University of Washington Seattle Cancer Care Alliance darin, die Impfung Patienten mit Krebs anzubieten, die eine aktive Behandlung erhalten. Jeder Patient, der als mässig oder schwer immunsupprimiert gilt, sollte mit einer Auffrischungsdosis geimpft werden. Wir verfolgen den Ansatz, so viele Patienten wie möglich zu impfen, einschließlich der Auffrischungsdosis des Impfstoffs. Auch dies gilt bisher nur für die mRNA-Impfstoffe, und wenn ich mich recht erinnere, hat ein Beratungsgremium, das FDA-Beratungsgremium, vor ein paar Tagen Vorschläge gemacht, die Auffrischungsdosis für bestimmte Patientengruppen zu bevorzugen. Zum Beispiel Patienten, die, ich glaube, 60 Jahre oder älter sind, Gesundheitsdienstleister und immunsupprimierte Patienten. Es wird noch mehr dazu kommen, aber ich denke, die Auffrischungsdosis wird wahrscheinlich für die meisten Krebspatienten Realität werden, insbesondere für diejenigen, die eine aktive Behandlung erhalten.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

## Metastasiertes kolorektales Karzinom

### Benefit von Nivo + Ipi auch noch nach vier Jahren

Im Rahmen der CheckMate 142-Studie konnte gezeigt werden, dass vorbehandelte Patienten mit einem metastasierten MSI-H/dMMR kolorektales Karzinom (mCRC) von der kombinierten Immuntherapie mit Nivolumab plus Ipilimumab profitieren. Jetzt wurde ein Updating der Studie nach einem Follow-up von 4 Jahren präsentiert. Die ORR stieg von 55% nach 13,4 Monaten auf 65% nach 50,9 Monaten. Die DCR lag nach 4 Jahren bei 81%. Eine partielle Remission fand sich nach 4 Jahren bei 52%. Bei 21% konnte eine Stabilisierung erreicht werden und 12% zeigten eine Progression. Bis zum Ansprechen vergingen im Mittel 2,8 Monate und die mediane DOR war noch nicht erreicht. Zum Zeitpunkt des Cutoff fand sich noch bei 48% eine Wirksamkeit. Das mediane PFS und das mediane OS waren ebenfalls noch nicht erreicht. Die PFS-Raten nach 48 Monaten betragen 53%, die mediane OS-Rate 70,5%. Der ORR-Benefit der Immuntherapie fand sich in allen Subgruppen unabhängig vom BRAF/KRAS-Mutationsstatus, ECOG PS, Alter und Geschlecht. Grad 3 und 4-Nebenwirkungen traten bei 32% der Patienten auf. Fazit der Studie: Die kombinierte Immuntherapie mit Nivo plus Ipi verspricht bei einem Follow-up von 4 Jahren eine anhaltende Wirkung.

▼ PS

ESMO 2021 #437P



## Metastasiertes HER2-positives Mammakarzinom

## T-DX1 ist T-DM1 deutlich überlegen

**Im Rahmen der DESTINY-Breast03-Studie führte Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) (ENHERTU®) im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin (T-DM1) beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom zu einer 72%igen Risikoreduktion für Krankheitsprogression oder Tod. Diese Daten unterstreichen die Rolle von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) als potenziell neuer Behandlungsstandard bei vorbehandelten Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom.**

Eine von fünf Mammakarzinomen ist HER2-positiv. HER2 ist ein Protein, das einen Tyrosinkinase-Rezeptor aktiviert, der wiederum das Zellwachstum fördert. Es findet sich auf der Oberfläche von Krebszellen, die sich speziell durch ein aggressives Wachstum auszeichnen. Ein HER2-positiver Status ist somit ein Prädiktor für eine schlechte Prognose.

Die Einführung von HER2-zielgerichteten Substanzen hat die Behandlungsmöglichkeiten von Patientinnen mit einem HER2-positiven, nicht-resezierbaren oder metastasierten Mammakarzinom wesentlich bereichert. Doch kommt es nach zwei oder mehr gegen HER2 gerichteten Therapien zu einem Fortschreiten der Erkrankung, so sind die therapeutischen Optionen sehr begrenzt. Häufig bleibt dann nur noch eine Chemotherapie. Eine etablierte Therapiestrategie ab der dritten Therapiestrategie gibt es bisher nicht. Ein besonderes Problem ist auch die häufig bei HER2-positiven Patientinnen auftretenden Hirnmetastasen. Es besteht deshalb dringender Bedarf an neuen Wirkstoffen gegen das HER2-positive Mammakarzinom.

Eine solche neue vielversprechende Option ist Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd). Dabei handelt es sich um ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, welches eine zielgerichtete zytotoxische Wirkung ermöglicht, da die chemotherapeutische «Ladung» über einen Linker an einen monoklonalen Antikörper gebunden ist, der an spezifische Rezeptoren auf der Oberfläche der Krebszellen bindet. Der Anti-Tumorwirkstoff Deruxtecan ist ein Derivat des Topoisomerase-I-Inhibitors Exatecan. Da Topoisomerase-I-Inhibitoren bisher nur selten bei Mammakarzinomen zum Einsatz kommen, ist die Chance gross, dass die Tumoren noch keine Resistenz gegen eine solche Substanz entwickelt haben.

#### DESTINY-Breast03-Studie: head-to-head-Vergleich

Im Rahmen der DESTINY-Breast03-Studie wurde T-DXd mit T-DM1 bei Patientinnen mit einem HER2-positiven, nicht resezierbaren bzw. metastasierten Mammakarzinom hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit verglichen. Dabei handelt es sich um eine globale, head-to-head vergleichende, randomisierte, pivotale Open-label-Phase III-Studie. Die Patientinnen waren zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan behandelt worden. Als primärer Endpunkt wurde das PFS festgelegt, das im Rahmen eines verblindeten, unabhängigen zentralen Reviews (BICR) ausgewertet wurde. Sekundäre Endpunkte waren das OS, die objektive Ansprechrate (ORR), die Dauer des Ansprechens (DoR), die klinische Benefit-Rate und das PFS nach Studienarztbewertung. Eingeschlossen in diese Studie wurden 524 Patientinnen. Bei Studieneinschluss wiesen 23,8% der Patienten in der T-DXd- und 19,8% in der T-DM1-Gruppe Hirnmetastasen auf. Zum Stichtag 21. Mai 2021 befanden sich noch 132 Patientinnen unter T-DX1, aber nur 47 Patientinnen unter T-DM1.

#### T-DX1 deutlich überlegen

Das mediane PFS nach BICR war unter T-DX1 noch nicht erreicht, unter T-DM1 betrug es 6,8 Monate (HR = 0,28; 95% KI 0,22-0,37; p=7,8x10<sup>-22</sup>). Das entspricht einer Risikoreduktion für Fortschreiten der Erkrankung oder Tod von 72%. Nach 12 Monaten lag das PFS unter T-DX1 bei 75,8% im Vergleich zu 34,1% unter T-DM1. Das PFS nach Studienarzt-Bewertung betrug 25,1 Monate unter T-DX1 und 7,2 Monate unter T-DM1. Das mediane OS war in beiden Gruppen noch nicht erreicht. Nach 12 Monaten lag das OS bei T-DX1 bei 94,1% im Vergleich zu 85,9% bei T-DM1.

Bei der ORR standen 79,7% unter T-DX1 34,2% unter T-DM1 gegenüber. Eine komplette Remission erreichten 16,1% in der T-DX1-Gruppe und 8,7% in der T-DM1-Gruppe. Die Krankheitskontrollrate (DCR) betrug unter T-DX1 96,6% im Vergleich zu 76,8% unter T-DM1. Das Sicherheitsprofil von T-DX1 entsprach den Daten aus vorangegangenen Studien, auch was die Rate an interstitielle Lungenerkrankungen betrifft.

#### Umfassendes Studienprogramm

Weltweit wurde ein umfassendes Studienprogramm zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von T-DX1 als Monotherapie bei unterschiedlichen HER2-exprimierenden Tumorentitäten einschliesslich Mamma-, Magen-, Bronchial- und Kolorektalkarzinom aufgelegt. Darüberhinaus sind Studien mit Kombinationen mit anderen onkologischen Therapien – inklusive Immuntherapien – geplant bzw. gestartet.

#### NSCLC

Erste Ergebnisse beim NSCLC (91 Patienten) wurden im Rahmen der DESTINY-Lung01 erhoben. Die ORR betrug 54,9%. 1,1% erreichten eine komplette Remission und 53,8% eine partielle. Die DCR betrug 92,3% und die DoR war 9,3 Monate. Das PFS lag bei 8,2 Monaten.

#### Magenkarzinom

Bei 125 Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Magenkarzinom bzw. distalen Adenokarzinom des Ösophagus (DESTINY-Gastric01-Studie) wurde T-DX1 eingesetzt. Die Dauer der Therapie betrug 4,6 Monate im Vergleich zu nur 2,8 Monate unter Irinotecan/Paclitaxel. In der DESTINY-Gastric02-Studie lag die ORR bei 38,0%. 3,8% erreichten eine komplette und 34,2% eine partielle Remission.

▼ PS

**Quelle:** ESMO 2021, Presidential Symposium LBA01 18.9.2021, Professor Javier Cortes, Barcelona  
- Sung H et al., CA Cancer J Clin. 2021;103322/caac.21660  
- Virtuelles Press Briefing der Fa. Daiichi Sankyo 20.9.2021: «Transforming the Treatment Landscape for HER2 Targetable Cancers».



## Fortgeschrittenes Urothelkarzinom

## Erhaltungstherapie auf dem Vormarsch

**Am Therapiestandard Gemcitabin plus Cisplatin oder Carboplatin hat sich seit langer Zeit nichts geändert. Mit den Daten der JAVELIN Bladder 100-Studie ist das Konzept der Erhaltungstherapie in den Fokus gerückt. Zeit für ein Resümee.**

Die Chemotherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin oder Carboplatin ist schon seit den 1990er Jahren der Standard beim fortgeschrittenen Urothelkarzinom. Seitdem sind viele Studien durchgeführt worden, welche diese Behandlung verbessern sollten. Verschiedene Dreifachkombinationen von Chemotherapeutika zeigten jedoch ebenso wenig einen substanziellen Überlebensvorteil wie die Kombination aus Chemo- und Immuntherapie in der ersten Linie. Statt weiterhin zu versuchen, mehrere Wirkstoffe in der ersten Linie zu kombinieren, wurde daher das Vorgehen geändert und das Konzept einer sequenziellen Therapie untersucht. Nach Stabilisierung der Erkrankung unter der platinhaltigen Chemotherapie wurde anschliessend eine Immuntherapie eingesetzt – als Erhaltungstherapie.

Mit diesem Ansatz konnte tatsächlich ein deutlicher Überlebensvorteil erzielt werden. Gemäss JAVELIN Bladder-100 Studie reduziert eine Erhaltungstherapie mit Avelumab das Sterberisiko um 31% im Vergleich zu Best Supportive Care (HR für OS 0.69; 95% CI: 0.56-0.86;  $P < 0.001$ ) – und zwar unabhängig vom PD-L1-Status. Dabei profitieren Patienten mit vorgängig Cisplatin/Gemcitabin genauso wie Patienten mit vorgängig Carboplatin/Gemcitabin (HR für OS 0.69; 95% CI: 0.51-0.94 bzw. HR für OS 0.66; 95% CI: 0.47-0.91). Die Anzahl der Chemotherapie-Zyklen hat zwar relativ gesehen keinen Einfluss auf die Überlebenszeit (HR für OS nach 4 Zyklen 0.69; 95% CI: 0.481-1.000 bzw. HR für OS nach 6 Zyklen 0.66; 95% CI: 0.472-0.915), allerdings konnte nach 6 Zyklen ein um absolut 4.1 Monate längeres Gesamtüberleben als nach 4 Zyklen beobachtet werden (19.9 Monate versus 24.0 Monate). Insgesamt hat damit das Konzept, nach Ansprechen auf eine Chemotherapie auf die Progression der Erkrankung zu warten und erst dann eine weitere Therapie zu initiieren, in den meisten Fällen ausgedient.

**Platinungeeignete Patienten**

Doch was ist mit den Patienten, die für eine platinhaltige Chemotherapie ungeeignet sind? Hier ist die Datenlage noch immer schwierig. So konnte in der Keynote-361-Studie kein Benefit von Pembrolizumab in der Intention-to-treat-Population (HR für OS 0.83; 95% CI: 0.65-1.06) gezeigt werden, möglicherweise jedoch ein Trend für ein längeres Überleben bei Patienten mit PD-L1 high Status (HR für OS 0.82; 95% CI: 0.57-1.17). In der IMvigor130-Studie wurde ebenfalls kein Überlebensvorteil einer Atezolizumab-Monotherapie gegenüber platinhaltiger Chemotherapie in der Intention-to-treat-Population beobachtet (HR für OS 1.02; 95% CI: 0.83-1.24), bei Patienten mit PD-L1 high Status hingegen schon (HR für OS 0.53; 95% CI: 0.30-0.94). Ähnliches gilt für die DANUBE-Studie, die im sekundären Endpunkt einen Überlebensvorteil unter Durvalumab + Tremelimumab im Vergleich zu platinhaltiger Chemotherapie bei Patienten mit PD-L1 high Status zeigen konnte (HR für OS 0.74; 95% CI: 0.59-0.93). Allenfalls werden die demnächst erwarteten Ergebnisse der CheckMate901-Studie neue Erkenntnisse liefern, da diese auch platinungeeignete Patienten einschliesst.

Ein weiterer vielversprechender Ansatz ist das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Enfortumab-Vedotin. Dieses zeigte in der EV-301-Studie bei Patienten, die bereits eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben und unter oder nach einer Immuntherapie progredient wurden, einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber alleiniger Chemotherapie (HR für OS 0.70; 95% CI: 0.56-0.89;  $P = 0.00142$ ). Aktuell wird die Therapie unter anderem auch bei Patienten untersucht, die für Cisplatin ungeeignet sind.

▼ red.

Quelle: ESMO 2021 Industrie-Symposium «Patient-Focused Care in a Changing 1L Advanced Bladder Cancer Treatment Landscape», 21. September 2021

## Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

## Auch nach fünf Jahren ist Immuntherapie Sunitinib überlegen

Im Rahmen der CheckMate 214-Studie wurde die Kombination Ipilimumab plus Nivolumab mit Sunitinib bei 1.096 Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom verglichen. Dabei erwies sich die Immuntherapie als überlegen. Als Endpunkte wurden OS, PFS und ORR festgesetzt. Jetzt wurden die Ergebnisse einer konditionalen Analyse nach einem Follow-up von mindestens 5 Jahren präsentiert. Zu diesem Zeitpunkt konnten noch 34 Patienten (6%) in der Immuntherapie-Gruppe und 9 Patienten (2%) in der Sunitinib-Gruppe ausgewertet werden.

Nach 5 Jahren betrug die mediane OS-Rate in der NIVO + Ipi-Gruppe 48% im Vergleich zu 37% in der Sunitinib-Gruppe. Beim OS standen 55,7 Monate im Immuntherapie-Arm 38,4 Monate im Sunitinib-Arm gegenüber (HR 0,72;  $p < 0,0001$ ). Beim der medianen PFS-Rate waren es 30% vs. 14% bei vergleichbarer PFS-Dauer von 12,3 Monaten. Die ORR betrug 39% unter der Immuntherapie und 32% unter Sunitinib. Höhere OS, PFS und DoR Daten zeigten sich bei der intention-to-treat-Analyse und bei Patienten mit einem niedrigen oder intermediären Risiko.

▼ PS

HESMO 2021 #661P

# LONGER OVERALL SURVIVAL

## IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA<sup>3</sup>

BAVENCIO<sup>®</sup> + BSC demonstrated superior overall survival vs BSC alone in patients whose disease had not progressed with platinum-containing chemotherapy.<sup>3</sup>



**NOW APPROVED**

**21.4 MONTHS** vs **14.3 MONTHS<sup>3</sup>**

mOS  
BAVENCIO<sup>®</sup> + BSC

mOS  
BSC alone

Hazard ratio: 0.69 (95% CI: 0.56, 0.86); 2-sided P=0.001

mOS=median overall survival; BSC = best supportive care; CI=confidence interval

**BAVENCIO<sup>®</sup> (20 mg/ml) avelumab**, fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody.

**I:** For the treatment of patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC). As monotherapy for the first-line maintenance treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) whose disease has not progressed with first-line platinum based induction chemotherapy. **PO:** 10 mg/kg body weight once every 2 weeks, administered intravenously over 60 minutes until disease progression or unacceptable toxicity. Premedication with an antihistamine and with paracetamol at least prior to the first 4 infusions. Handling instructions and guidelines for withholding or discontinuation of the therapy are to be strictly adhered to. **CI:** Hypersensitivity to avelumab or to any of the excipients.

**W:** Immune-related adverse reactions including haemophagocytic lymphohistiocytosis, immune-related pneumonitis, immune-related hepatitis, immune-related colitis, immune-related pancreatitis, immune related myocarditis, immune-related endocrinopathies (hypothyroidism or hyperthyroidism, adrenal insufficiency, type 1 diabetes mellitus), immune-related nephritis. Infusion-related reactions which might be severe. Adverse events in transplant

recipients, embryofoetal toxicity. **IA:** None known. **Most common UE:** Immune-related adverse reactions and infusion-related reactions. Headache, dizziness, neuropathy peripheral, hypertension, hypotension, dry mouth, increased liver values, fatigue, pyrexia, asthenia, chills, influenza like illness, nausea, vomiting, diarrhoea, constipation, decreased appetite, weight decreased, hyponatraemia, abdominal pain, urinary tract infection, dyspnoea, cough, pneumonitis, dysphonia, rash, pruritus, dry skin, anaemia, lymphopenia, thrombocytopenia, hypothyroidism, hyperthyroidism, back pain, arthralgia, myalgia, creatinine, amylase or lipase increased, peripheral oedema. **P:** 1 + 4 vials of 10 ml (200 mg avelumab). [A] For further information, see [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). AUG21

#### References

1. Current product information. BAVENCIO<sup>®</sup> (avelumab), [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). 2. Swiss-medic approved human medicines. Available at: [https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/listen\\_neu.html](https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/listen_neu.html). Accessed July 2021. 3. Powles T, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1218-1230. doi:10.1056/NEJMoa2002788



# Cabometyx<sup>®</sup># + Nivolumab

## Die Kombination für alle<sup>1-4,\*</sup>

NEU



**Schnell<sup>3,4</sup>**



**Effektiv<sup>3,4</sup>**



**Verträglich<sup>3,4</sup>**

 **In den Guidelines empfohlen<sup>5-7</sup>**

#CABOMETYX<sup>®</sup> ist als Monotherapie indiziert für die Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor, *vascular endothelial growth factor*). CABOMETYX<sup>®</sup> ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen indiziert.<sup>1,8</sup>

\*Für alle Risikogruppen.

**1.** Aktuelle Fachinformation CABOMETYX<sup>®</sup>. [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). **2.** Aktuelle Fachinformation Nivolumab. [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). **3.** Choueiri TK et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(9):829-841. **4.** Motzer RJ et al. Nivolumab + cabozantinib (NIVO+CABO) versus sunitinib (SUN) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes by sarcomatoid histology and updated trial results with extended follow-up of CheckMate 9ER. *J Clin Oncol*. 2021;39(suppl 6):308. **5.** Powles T. Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(3):422-423; Escudier B et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(5):706-720, eUpdates. **6.** Bedke J et al. The 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Immune Checkpoint Inhibitor-based Combination Therapies for Treatment-naïve Metastatic Clear-cell Renal Cell Carcinoma Are Standard of Care. *Eur Urol*. 2021; Online-Vorveröffentlichung: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.04.042>. **7.** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer. Version: 1.2022. **8.** Module 2.5 Clinical Overview; Advanced Renal Cell Carcinoma - Nivolumab in Combination with Cabozantinib (Study CA2099ER) (DCN: 930157973 1.0); section 1.1, p. 9.

**Kurz-Fachinformation Cabometyx<sup>®</sup>**

**W:** Cabozantinib, Filmtabletten zu 20mg, 40mg, 60mg; **I:** Behandlung als Monotherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF, Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen in Kombination mit Nivolumab. Behandlung als Monotherapie des Leberzellkarzinoms bei Erwachsenen, die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden; **D:** *Monotherapie:* 60mg 1x täglich, *Kombinationstherapie:* 40mg oral täglich in Kombination mit 240mg Nivolumab alle 2 Wochen i.v., Dosisanpassungen nach Grad der UW, bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion siehe [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch); **KI:** Überempfindlichkeit gegen Cabozantinib oder einem Hilfsstoff; **W/VM:** engmaschige Überwachung auf UW, strenge Überwachung bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen, Hepatische Enzephalopathie, Perforationen und Fisteln, GI-Störungen, thromboembolische Ereignisse, Blutungen, Thrombozytopenie, Aneurysmen und Arteriendissektion, Wundheilungsstörungen, Hypertonie, Osteonekrose, Hauttoxizität inkl. palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom, Proteinurie, reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom, Verlängerung QT-Intervall, Laktose-Intoleranz, Elektrolytstörungen; **IA:** *CYP3A4-Inhibitoren:* Ritonavir, Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Grapefruitsaft und -Induktoren: Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Johanniskrautpräparate, *P-Glykoprotein-Substrate:* Fexofenadin, Aliskiren, Ambrisentan, Dabigatranetexilat, Digoxin, Colchicin, Maraviroc, Posaconazol, Ranolazin, Saxagliptin, Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan, *MRP2-Inhibitoren:* Cyclosporin, Efavirenz, Emtricitabin; *Gallensalzbinder:* Cholestyramin, Cholestagel; **SS/SZ:** nicht anwenden; **UW:** *Monotherapie:* Sehr häufig: Anämie, Thrombozytopenie, Hypothyreose, Appetitabnahme, Gewichtsabnahme, Hypomagnesiämie, Hypoalbuminämie, Hypokaliämie, Dysgeusie, Schwindel, Kopfschmerzen, Hypertonie, Hämorrhagie, Dysphonie, Dyspnoe, Husten, Diarrhö, Übelkeit, abdominale Schmerzen, Erbrechen, Obstipation, Stomatitis, Dyspepsie, AST / ALT erhöht, Hyperbilirubinämie, palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom, Hautausschlag, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe, Erschöpfung, Asthenie, Schleimhautentzündung, periphere Ödeme; *Kombinationstherapie:* Sehr häufig: Infekt der oberen Atemwege, Lympho-, Thrombo-, Leuko-zytenzahl vermindert, Hämoglobinwerte vermindert, Neutrophilenzahl vermindert, Hyperglykämie, Hypothyreose, Hypoglykämie, Hyperthyreose, Hypophosphatämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, verminderter Appetit, Hypokaliämie, Hypermagnesiämie, Hypernatriämie, Gewichtsverlust, Hyperkalzämie, Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel, Hypertonie, Dysphonie, Dyspnoe, Diarrhö, Schleimhautentzündung, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Obstipation, Dyspepsie, ALT / AST / ALP erhöht, Lipase / Amylase erhöht, Gesamtbilirubin erhöht, palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom, Hautausschlag, Pruritus, Arthralgie, Muskelkrämpfe, muskuloskeletale Schmerzen, Kreatinin erhöht, Proteinurie, Fatigue, Ödeme, Pyrexie; **P:** Flasche mit je 30 Filmtabletten; **AK:** A; **Stand Info:** Juli 2021; **Zul-inh.:** Future Health Pharma GmbH, Guyer-Zeller-Strasse 10, 8620 Wetzikon ZH. Ausführliche Informationen siehe Fachinformation unter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)

Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom

# Neue Erstlinientherapie: Cabozantinib in Kombination mit Nivolumab zugelassen

**Die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms mit der Kombination Cabozantinib plus Nivolumab im Vergleich zur Monotherapie mit Sunitinib zeigt eine deutlich verbesserte Wirksamkeit in allen Endpunkten sowie eine Verbesserung der Lebensqualität. Die Leitlinien der internationalen Fachgesellschaften (ESMO, EAU) (1, 2) empfehlen daher den TK-Inhibitor (Tyrosinkinaseinhibitor) in Kombination mit dem PD-1-Inhibitor (programmed cell death protein 1-Inhibitor).**

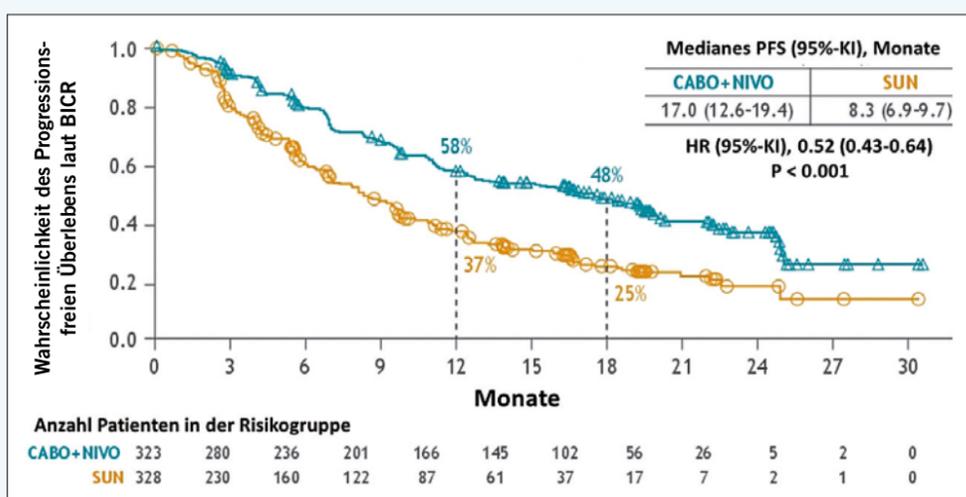
Mitte September wurde in der Schweiz Cabozantinib (Cabometyx®, Ipsen) in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (aRCC) als dritte Indikation für Cabozantinib zugelassen (3). Cabozantinib hemmt Tyrosinkinasen, die an Tumorzellwachstum, Angiogenese und Regulation von Immunzellen beteiligt sind (4). Der monoklonale Antikörper Nivolumab ist ein Immuncheckpoint-Inhibitor (5). Cabozantinib besitzt ausserdem immunmodulatorische Eigenschaften, die der tumorbedingten Immunsuppression entgegenwirken, was das Ansprechen auf eine Immuncheckpoint-Hemmung verbessern kann. Beide Wirkstoffe werden als wirksame Monotherapien beim aRCC für die Zweitlinienbehandlung bereits eingesetzt (3).

Die Grundlage für die Zulassung bildet die Phase-3-Zulassungsstudie CheckMate-9ER (6), eine randomisierte, offene Studie, die an Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom durchgeführt wurde. Diese erhielten randomisiert entweder die Kombination Cabozantinib (40 mg täglich oral) plus Nivolumab (240 mg alle 2 Wochen i.v.) oder die Vergleichstherapie mit Sunitinib (50 mg täglich oral über 4 Wochen, gefolgt von einer zweiwöchigen Einnahmepause). Patienten, die mit der Kombination behandelt wurden (n = 323) zeigten im Vergleich zu Patienten, die Sunitinib erhielten (n = 328) eine statistisch signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS; primärer Endpunkt) sowie der sekundären Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und Gesamtansprechrates (ORR), ausgewertet durch eine verblindete unabhängige zentrale Prüfung (BICR) (6).

## Follow-up-Studie bestätigt Überlegenheit der Kombination Cabozantinib plus Nivolumab gegenüber Sunitinib

Die Überlegenheit und die Kontinuität der Wirkung der Kombination wurde mit Follow-Up-Daten (median 23.5 Monate), die am ASCO-Kongress im Juni dieses Jahres vorgestellt wurden, nochmals eindrücklich bestätigt (7).

Hervorzuheben ist hier eine Verdopplung des medianen PFS mit der Kombination Cabozantinib plus Nivolumab im Vergleich zu Sunitinib (17.0 Monate vs. 8.3 Monaten (HR 0.52; 95%-KI: 0.43-0.64; P<0.0001) (siehe Abb. 1).



**Abb. 1: Kaplan-Meier-Abschätzung des progressionsfreien Überlebens**  
CABO: Cabozantinib; NIVO: Nivolumab; KI: Konfidenzintervall; BICR: Blinded Independent Central Review

### Literatur:

1. Powles T, ESMO Guidelines Committee. Recent eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol.2021;32(3):422-3.
2. Bedke J et al. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: Nivolumab plus Cabozantinib Joins Immune Checkpoint Inhibition Combination Therapies for Treatment-naïve Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2021;79(3):339-42.
3. Arzneimittelinformation. Verfügbar unter: <https://www.swissmedicinfo.ch/?Lang=DE>. Fachinformation Cabometyx® (Juli 2021); Fachinformation Opdivo® (August 2021)
4. Choueiri TK et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. J Clin Oncol.2017;35(6):591-7.
5. Motzer RJ et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015;373(19):1803-13.
6. Choueiri TK et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(9):829-41.
7. Motzer RJ et al. Nivolumab + cabozantinib (NIVO+CABO) versus sunitinib (SUN) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes by sarcomatoid histology and updated trial results with extended follow-up of CheckMate 9ER. ASCO GU 2021, Poster 308.

Ebenso war das Gesamtüberleben unter der Kombinationstherapie gegenüber Sunitinib signifikant verbessert. Die Wahrscheinlichkeit eines OS nach 18 Monaten lag bei 79% mit Cabozantinib plus Nivolumab und 69% mit Sunitinib (HR 0.66; 95%-KI, 0.50-0.87; P=0.0034). Das mediane OS wurde über den Beobachtungszeitraum nur im Sunitinib-Arm erreicht (29.5 Monate) (7).

Die ORR war im Cabozantinib plus Nivolumab-Arm mit 54.8% (95%-KI, 49.2-60.3) doppelt so hoch wie im Sunitinib-Arm (28.4% (95%-KI, 23.5-33.6)). Auch das vollständige Ansprechen war unter der Kombinationstherapie nahezu doppelt so hoch wie unter Sunitinib (9.3%, vs. 4.3%) (7).

## Gute Verträglichkeit und bessere Einstufung der Lebensqualität

Der Vorteil und die Wirksamkeit der Kombination Cabozantinib plus Nivolumab zeigte sich über alle untersuchten Risiko- und Subgruppen hinweg (6), und dies auch für den besonders aggressiven Subtyp des aRCC mit sarkomatoiden Merkmalen (sRCC) (7).

Die Inzidenz der häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (Diarrhoe, Hand-Fuss-Syndrom, Bluthochdruck, Hypothyreose, Fatigue) jeglichen Grades oder des Grades ≥ 3 unter Nivolumab plus Cabozantinib waren mit dem Sunitinib-Arm vergleichbar. Immunvermittelte unerwünschte Wirkungen bei Patienten der Cabozantinib plus Nivolumab-Gruppe waren meist niedrigen Grades. Von Patienten wurden diese Effekte jedoch nicht als erhebliche Einschränkung der Lebensqualität beurteilt (6, 7). Das Verträglichkeitsprofil der Kombination Cabozantinib plus Nivolumab entspricht im Wesentlichen den bereits bekannten Verträglichkeitsprofilen der Einzelsubstanzen.

Die Lebensqualität wurde von Patienten der beiden Therapiearme gemäss des NCCN-FACT Kidney Symptom Index 19 (FKSI-19) beurteilt. Hier ergaben sich schon nach wenigen Behandlungswochen signifikante Unterschiede. Während sich die Gesamtbewertung (krankheitsbedingte Symptome körperlicher und emotionaler Art, Nebenwirkungen der Therapie, funktionelles Wohlbefinden) für den Verum-Arm vom Ausgangswert aus nur geringfügig verschlechterte, war diese im Sunitinib-Arm ersichtlich reduziert. Erfreulicherweise wurde die Lebensqualität von den Patienten bezüglich der krankheitsbedingten Symptome im Verlauf der Behandlung unter Cabozantinib plus Nivolumab im Vergleich zum Ausgangswert als deutlich verbessert eingestuft (6).

Die Therapie-Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen war in der Patientengruppe, die Cabozantinib plus Nivolumab erhielt, mit 5.6% für beide Wirkstoffe und mit 6.6% für Cabozantinib bzw. 7.5% für Nivolumab (insgesamt 19.7%) gering. Unter Sunitinib brachen 16.9% der Patienten die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (6).

## Leitlinienempfehlung für die Erstlinientherapie beim aRCC

Die Ergebnisse der CheckMate-9ER-Studie untermauern die positiven Effekte einer Kombinationstherapie gegenüber den Einzelwirkstoffen. Basierend auf diesen Daten wurden die Therapieoptionen für die Erstlinie bei einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom angepasst. Von der European Society for Medical Oncology (ESMO) wird neu auch die Kombination Cabozantinib plus Nivolumab für die 1. Behandlungslinie aller Risikogruppen empfohlen (1). Auch die European Association of Urology (EAU) befürwortet neu Cabozantinib plus Nivolumab als einen Behandlungsstandard beim aRCC für die Erstlinientherapie (2).

## IMPRESSUM

**Berichterstattung:** Dr. Ines Böhm

**Redaktion:** Thomas Becker

Inhaltlich verantwortlich und finanziert von  
**IPSEN PHARMA GMBH**, D-München

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach

Kurzfachinformation Cabometyx® siehe Anzeige S.18.

Fortgeschrittenes Prostatakarzinom

Die additive Gabe von Apalutamid verbessert das Outcome auch bei älteren Patienten

Sowohl in der TITAN- als auch in der SPARTAN-Studie verbesserte bei Patienten mit einem metastasierten Kastrations-sensitiven (mCSPC) oder nicht-metastasierten Kastrations-resistenten (nmCRPC) Prostatakarzinom die zusätzliche Gabe von Apalutamid zur ADT das Outcome. Der PSA-Wert wurde stärker beeinflusst und auch die klinischen Parameter. Das radiografische Progressions-freie Intervall (rPFS), das Metastasen-freie Überleben (MFS) und das Gesamtüberleben (OS) wurden verlängert. Jetzt wurde an Hand dieser Studiendaten die Wirksamkeit und Sicherheit von Apalutamid altersspezifisch analysiert, wobei drei Altersgruppen gebildet wurden: < 65 Jahre, 65-79 Jahre und ≥ 80 Jahre.

Die mediane Zeit unter dieser Therapie betrug bei < 65-Jährigen 23,6 Monate, bei 65- bis 79-Jährigen 46,2 und bei über 80-Jährigen 33,4 Monate. Bzgl. der Abnahme des PSA-Wertes um mindestens 50% waren die Vergleichswerte 94,2% vs. 92,5% vs. 91,7%. Die Werte für das OS waren noch nicht erreicht vs. 0,14 vs. 0,29. Beim HR bezüglich rPFS lagen die Vergleichswerte bei 0,55 bei unter 65-Jährigen und waren in den beiden anderen Altersgruppen noch nicht erreicht. Beim OS betrugen die HR-Werte 0,74 bzw. 0,39 bzw. 0,89.

Sowohl die Patienten mit einem mCSPC als auch die mit einem nmCRPC erreichten unabhängig vom Alter eine Verbesserung des klinischen Bildes bei erhaltener Lebens-

qualität. Doch bei den ältesten Patienten zeigte sich ein Trend dahingehend, dass der Benefit etwas geringer war und die Häufigkeit an unerwünschten Ereignissen leicht anstieg und auch die Zeit unter der Medikation war kürzer.

PS

ESMO 2021; Poster-Abstract #618

Einfach Frei<sup>1,2</sup>



EINFACH STARK mit signifikantem Überlebensvorteil<sup>1,2,a</sup>

FREI in der Therapiesequenz des Prostatakarzinoms<sup>1,2,b</sup>

EINFACH FÜR ALLE mHSPC Patienten<sup>2,c</sup> nmCRPC Patienten<sup>1,d</sup>



<sup>1</sup> Smith MR et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. Eur Urol. 2020 Sep 6;S0302-2838(20)30628-X, <sup>2</sup> Chi K et al. Apalutamide in Patients with Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. J Clin Oncol. 2021.https://doi.org/10.1200/JCO.20.03488, <sup>3</sup> Spezialitätenliste Bundesamt für Gesundheit unter http://spezialitaetenliste.ch (01.11.2020)

<sup>a</sup> Gegenüber ADT; TITAN-Studie: HR=0,67; 95% KI: 0,51-0,89; p=0,005; SPARTAN-Studie: HR=0,78; 95% KI: 0,64-0,96; p=0,016, <sup>b</sup> Im späteren Stadium des mCRPC nicht zugelassen, <sup>c</sup> Unabhängig von Ausmass oder Risiko der Erkrankung (high-/low-volume, Gleason Score, neu-/zuvor-diagnostiziert) oder der Vortherapie (Docetaxel, ADT, lokale Therapien), <sup>d</sup> Unter ADT, mit PSA-Verdopplungszeit ≤10 Monate und ohne Fernmetastasen, <sup>e</sup> Die Kassenzulassung ist mit Limitation

GEKÜRZTE FACHINFORMATION ERLEADA®

Erleada® Apalutamid 60 mg Filmtabletten. **I:** In Kombination mit einer Androgen-deprivationstherapie (ADT) für erwachsene Patienten mit einem Prostatakarzinom entweder nicht-metastasiert und kastrationsresistent (nmCRPC), bei denen ein hohes Risiko für eine Entwicklung von Metastasen insbesondere bei PSADT ≤10 Monate besteht, oder metastasiert und hormon-sensitiv (mHSPC). **D:** 240 mg (4 Filmtabletten zu 60 mg), verabreicht als orale, tägliche Einmaldosis; Filmtabletten werden als Ganzes geschluckt, alternative Art der Anwendung (Dispergieren in Apfelmus) beachten; Dosisanpassungen beachten. **KI:** Bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung sowie bei Frauen ohne indizierte Erkrankung oder die schwanger sind oder schwanger werden können. **VM:** Vorsicht bei Patienten mit einer Prädisposition oder beim Auftreten von ischämischen Herzkrankheiten, kürzlich aufgetretenen kardiovaskulären Erkrankungen, Krampfanfällen, Stürzen, Frakturen sowie QT-Verlängerungen; Massnahmen der Kontrazeption für Männer und Frauen beachten (da fötale Entwicklungsstörungen möglich). **UAW:** Sehr häufig (≥1/10): Arthralgie, Diarrhö, Fatigue, Frakturen, vermindertes Appetit, Gewichtsabnahme, Hautausschlag, Hitzewallung, Hypertension sowie Sturz. Häufig (≥1/100 bis <1/10): Dysgeusia, ischämische zerebrovaskuläre Störungen, Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie, Hypothyreose, ischämische Herzkrankheit, Muskelkrampf sowie Pruritus. **IA:** QT-Intervall verlängernde Arzneimittel, CYP3A4- und CYP2C8-Hemmer oder Induktoren sowie Substrate von BCRP, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8/9/19, OAT3, OATP1B1, P-gp und UGT. **Packungen:** Blisters mit 112 Filmtabletten (4x28). **Abgabekat.:** B; ausführliche Informationen: www.swissmedicinfo.ch. **Zulassungsinhaber:** Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug. (CH\_CP-219182)



A

CH\_CP-186719

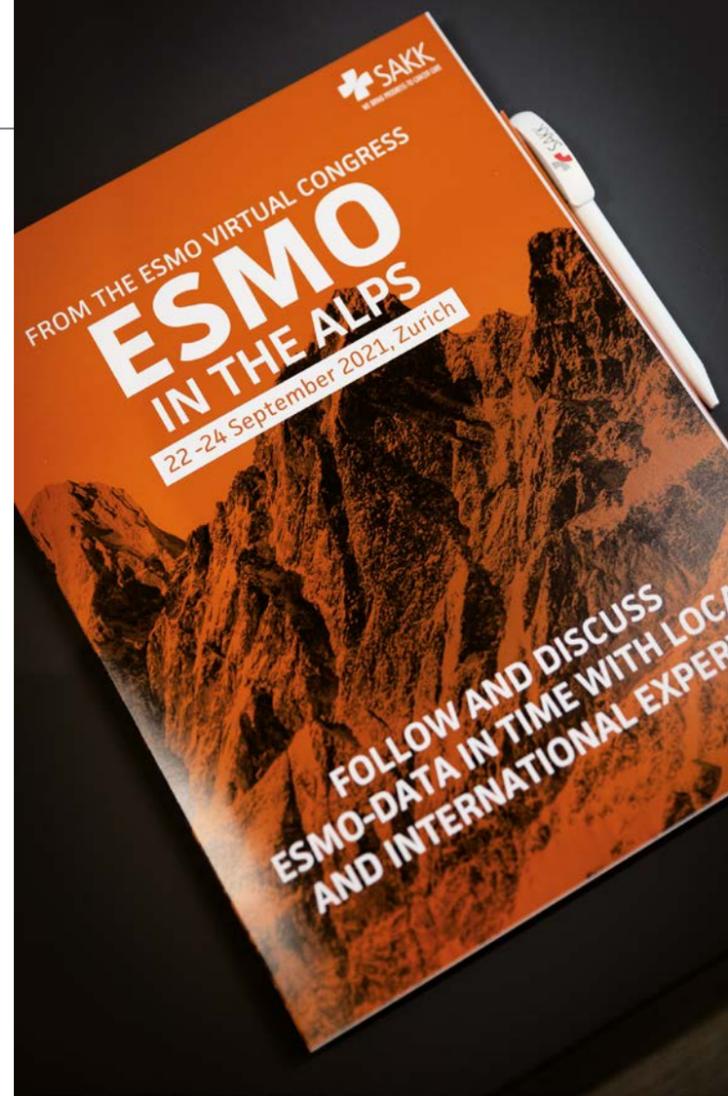
PRIMORDIUM-Studie

# Was bringt bei PSMA-PET-positiven Patienten die zusätzliche Gabe von Apalutamid?

Mit der PRIMORDIUM-Studie will man der Frage nachgehen, ob bei PSMA-PET-positiven Hoch-Risiko-Patienten mit einem Hormon-sensitiven Prostatakarzinom ohne Hinweise für eine Metastasierung die zusätzlich zu einer Radiotherapie (RT) und einem LHRH-Agonisten verabreichte Gabe des nicht-steroidalen Androgen-Rezeptor-Antagonisten einer neuen Generation, nämlich Apalutamid (ERLEADA®), das Outcome verbessert. Zugleich wird damit der Stellenwert des PSMA-PET bei der Risikostratifizierung evaluiert. Die Rationale für diese Studie ergibt sich daraus, dass 25 bis 35% der Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, ein biochemisches Rezidiv entwickeln. Auch ist das PSMA-PET sensitiver und spezifischer bei der Detektion von Tumorerläsionen als die herkömmliche Bildgebung. Aufgenommen in diese Studie werden Patienten (bisher 412 Patienten) mit  $\geq 1$  Läsion im PSMA-PET und einem hohen Risiko für ein biochemisches Rezidiv (PSA-Verdopplungszeit von  $\leq 12$  Monate oder pathologischer Gleason Score  $\geq 8$ ). Sie erhalten randomisiert nach der Prostatektomie entweder nur RT plus LHRH-Agonisten oder zusätzlich Apalutamid. Die PSMA-PET-negativen Patienten werden nur nachbeobachtet. Bei den Studienpatienten wird alle 3 Monate der PSA-Wert kontrolliert, ausserdem zu Beginn und nach 6 Monaten, nach 12 Monaten und dann jährlich das PSMA-PET. Endpunkt der Studie ist die Zeit bis zur Progression des Tumorleidens i.S. einer Metastasierung oder Tod jedweder Ursache.

ESMO 2021; Abstract #649

PS



# Die aktuellen Kongresszeitungen vom medinfo Verlag: Als Beilage der Fachzeitschrift info@onkologie



## Die Fortbildungszeitschrift in Onkologie



für Onkologen, Hämatologen und Radio-Onkologen sowie alle interessierten Internisten & Hausärzte:

- Eine Fachzeitschrift, wo sich Onkologen wie auch interessierte Praktiker informieren können. Der medinfo Verlag trifft unsere Fortbildungs-Bedürfnisse perfekt.
- Ein guter Mix für den Arzt, der sich schnell und kompetent informieren möchte.
- Vom Spezialisten professionell ausgesuchte Fortbildung kurz und prägnant auf den Punkt gebracht.

(Die Herausgeber)



SCHON ENTDECKT?

medinfo  
AERZTEVERLAG

► Laden Sie sich die neue medinfo-App herunter!



# VERZENIOS® EVERYDAY<sup>1</sup>

For patients who have clinical characteristics that typically confer a less favorable prognosis<sup>‡,2</sup>

**Verzenios**  
abemaciclib

## VERZENIOS®

+

AI



vs. 14.8 months with AI alone  
HR = 0.540 (95% CI: 0.418-0.698)  
P<0.0001

## VERZENIOS®

+

FULVESTRANT



vs. 9.3 months with fulvestrant alone  
HR = 0.553 (95% CI: 0.449-0.681)  
P<0.0001

## VERZENIOS®

MONOTHERAPY



(95% CI: 13.3-27.5)  
Clinical Benefit Rate (CBR) = 42.4%  
(CBR = ORR+SD≥6 months)

**For women with HR+/HER2- locally advanced or metastatic breast cancer\*<sup>§,1</sup>**

- in combination with an aromatase inhibitor as initial endocrine-based therapy
- in combination with fulvestrant in women who have received prior endocrine therapy
- as monotherapy following disease progression after endocrine therapy and chemotherapy in the metastatic setting\*\*



mPFS = median Progression-Free Survival

AI = Aromatase Inhibitor

ORR = Objective Response Rate

SD = Stable Disease

<sup>‡</sup> In prospective and retrospective subgroup analyses of the MONARCH2 and MONARCH3 studies, following clinical characteristics typically confer a less favorable prognosis: liver metastases, progesterone receptor negative tumors, high grade tumors, or short treatment-free interval (<36 months)

<sup>\*</sup> Verzenios is indicated for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative locally advanced or metastatic breast cancer

<sup>§</sup> In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a LHRH-agonist (LHRH = Luteinising Hormone-Releasing Hormone)

<sup>\*\*</sup> As monotherapy following disease progression after endocrine therapy and one or two chemotherapy regimens in the metastatic setting, when chemotherapy is not suitable

<sup>1</sup> Verzenios<sup>®</sup> Summary of Product Characteristics, www.swissmedicinfo.ch 2. Di Leo A et al. Prognostic characteristics in hormone receptor-positive advanced breast cancer and characterization of abemaciclib efficacy, NPJ Breast Cancer 2018; 4: 41. DOI: 10.1038/s41523-018-0094-2 3. Johnston S et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer, NPJ Breast Cancer 2019; 5: 5. DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z 4. Sledge GW Jr et al. MONARCH2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2-advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy, J Clin Oncol. 2017; 35: 2875-2884. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585 5. Dickler MN et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. Clin Cancer Res. 2017; 23: 5218-5224. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754

Verzenios<sup>®</sup> (abemaciclib) film-coated tablets

I: Treatment of postmenopausal women with hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative locally advanced or metastatic breast cancer: in combination with an aromatase inhibitor as initial endocrine-based therapy or in combination with fulvestrant in women who have received prior endocrine therapy. As monotherapy following disease progression after endocrine therapy and one or two chemotherapy regimens in the metastatic setting, when chemotherapy is not suitable. In pre- or perimenopausal women combined with a LHRH-agonist. P: The recommended dose is 150 mg twice daily when used in combination with endocrine therapy and as a single agent 200 mg twice daily. CI: Hypersensitivity. W/P: Neutropenia, infections, Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis, diarrhoea, increased aminotransferases, venous thromboembolism. Contains lactose. Verzenios can have an influence on the ability to drive and use machines. IA: CYP3A4 inhibitors can increase plasma concentration of abemaciclib, CYP3A4 inducer may decrease plasma concentration of abemaciclib. The effect of P-gp or BCRP inhibition on abemaciclib PK has not been evaluated. Caution and monitoring of toxicity is recommended during concomitant treatment with sensitive substrates of P-gp or BCRP that have a narrow therapeutic index, such as digoxin and dabigatran. Sensitive substrates of P-gp or BCRP that do not have a narrow therapeutic index such as pitavastatin, pravastatin and rosuvastatin may be used with caution. Abemaciclib and its major active metabolites inhibit the renal transporters OCT2, MATE1, and MATE2-K at concentrations achievable at the approved recommended dosage. Pr/L: There are no data from the use of abemaciclib in pregnant women. Therefore, Verzenios should not be used during pregnancy and in women of childbearing potential without use of contraception, unless this is absolutely necessary. If Verzenios is used during pregnancy or if a patient gets pregnant during therapy, the patient should be advised of the potential risk for the fetus. It is unknown whether abemaciclib is excreted in human milk. A risk to newborns/infants cannot be excluded. Women should not breast-feed during treatment with abemaciclib and for at least up to 3 weeks after last administration of abemaciclib. ADR: Very common: Infections, neutropenia, anemia, leukopenia, thrombocytopenia, decreased appetite, dysgeusia, dizziness diarrhoea, dausea, abdominal pain, vomiting, alopecia, pruritus, fatigue, pyrexia, increased ASAT/ALAT, decreased appetite. Common: Venous thromboembolism, lymphopenia, Interstitial lung disease/pneumonitis. P: 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg: 28 and 56 film-coated tablets. Dispensing category A. Reimbursed. Consult www.swissmedicinfo.ch for further information. Eli Lilly (Suisse) SA, ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE), V11-2020

PPAL-CH-0022/04-2021



## Malignes Pleuramesotheliom

### Auch noch nach drei Jahren ist duale Immuntherapie der Chemotherapie überlegen

Im Rahmen der CheckMate 743-Studie wurde die kombinierte Immuntherapie Ipilimumab plus Nivolumab bei Patienten mit einem nicht-resezierbaren malignen Pleuramesotheliom mit der Chemotherapie (Cisplatin oder Carboplatin plus Pemetrexed) verglichen. Bei einer früheren Interimsauswertung nach einem medianen Follow-up von 29,7 Monaten erwies sich die Immuntherapie als deutlich überlegen. Die Sterberate wurde um 26% reduziert.

Jetzt wurden die Daten nach einem minimalen Follow-up von 35,5 Monaten präsentiert. Sie zeigen, dass der Benefit der dualen Immuntherapie auch noch nach 3 Jahren noch uneingeschränkt nachweisbar ist. Das OS war nach dieser Zeit um 27% niedriger. Das mediane OS lag unter der Immuntherapie bei 18,1 Monaten im Vergleich zu 14,1 Monaten unter der Chemotherapie. Die OS-Raten nach 3 Jahren betrugen 23,2% vs. 15,4%. Beim medianen PFS waren die Vergleichswerte 6,8 vs. 7,2 Monate. Bei den 3-Jahres-PFS-Raten standen 13,6% bei der Immuntherapie 0,8% bei der Chemotherapie gegenüber. Die ORR unter der Immuntherapie betrug 39,6%, unter der Chemotherapie 44,0%. Aber die mediane DoR lag unter der Immuntherapie bei 11,6 Monaten im Vergleich zu 6,7 Monaten unter der Chemotherapie. Nach

3 Jahren lag die ORR unter der Immuntherapie noch bei 28% im Vergleich zu 0% unter der Chemotherapie.

Bzgl. Biomarker zeigten Patienten mit einem höheren molekularen Inflammations-Score (CD8A, CD274, STAT1 und LAG3) ein besseres Ansprechen auf die Immuntherapie als solche mit einem niedrigen Score (medianes PFS 21,8 vs. 16,8 Monate). Bei der Chemotherapie fand sich dieser Unterschied nicht. Was die Verträglichkeit betrifft, so lag die Nebenwirkungsrate Grad 3 oder 4 unter der Immuntherapie bei 31% im Vergleich zu 32% unter der Chemotherapie. 15% in der Immuntherapie-Gruppe und 7% in dem Chemotherapie-Arm brachen die Therapie ab. Doch die Therapieunterbrechung hatte keinen negativen Auswirkungen auf das Therapieergebnis. Bei den 52 Patienten, die beide Checkpoint-Inhibitoren abgesetzt hatten, betrug das mediane OS 25,4 Monate und die 3-Jahresüberlebensrate lag bei 37%. Und 34% dieser Patienten zeigten auch nach 3 Jahren noch ein Ansprechen.

PS

ESMO 2021 #532

## Neu ab 2022 «info@ONCO-SUISSE» Schweizer Krebsbulletin und «info@onkologie» in einem Heft



### I M P R E S S U M

#### VERLAG

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

#### VERLEGERIN & PUBLIZISTISCHE LEITUNG

Eleonore E. Droux

#### WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

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

#### REDAKTION

Eleonore E. Droux, Thomas Becker  
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen  
lic. phil. Regula Patscheider

#### GRAFIK & GESTALTUNG

Anny Bardill

#### BERICHTERSTATTUNG

Dr. med. Peter Stiefelhagen (PS)  
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen (WFR)

#### BILDER

ESMO in the Alps, Copyright SAKK und WFR bezeichneten  
Bilder (Online) Prof. Walter F. Riesen

#### COPYRIGHT

Aerzterverlag **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: 1664-8390

Beilage zu «info@onkologie»



**OPDIVO®** + **YERVOY®**  
 (nivolumab) (ipilimumab)

# BUILT TO LAST

**OPDIVO® + YERVOY®, the only dual immunotherapy helping more patients experience what matters most: time<sup>1,2</sup>**

Please find the exact indications in the summary of product characteristics.

1. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. NEJM 2019;381:1535 – 1546.  
 2. Albiges L, Tannir NM et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. ESMO Open 2020;5:e0101079.

**OPDIVO® (Nivolumab).** **I:** Treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC) after previous chemotherapy. First-line treatment for unresectable malignant mesothelioma in adult patients with non-epithelioid histology or with epithelioid histology and a PD-L1 expression  $\geq 1\%$  in combination with ipilimumab. Treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults for monotherapy or combination with ipilimumab. Adjuvant treatment of adults with melanoma with involvement of lymph nodes or metastatic disease who have undergone complete resection. Treatment of advanced (unresectable or metastatic) renal cell carcinoma (RCC) in previously untreated adult patients with intermediate/poor-risk profile in combination with ipilimumab or with all risk profiles in combination with cabozantinib. Treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC) in adults after previous anti-angiogenic therapy. Treatment of adult patients with relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (cHL) after autologous stem cell transplant (ASCT) and treatment with brentuximab vedotin. Treatment of recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck after platinum-based therapy in adults. Treatment of adults with mismatch repair deficient (dMMR) or microsatellite instability high (MSI-H) metastatic colorectal carcinoma for monotherapy or combination with ipilimumab after prior fluoropyrimidine-based therapy in combination with irinotecan or oxaliplatin. Treatment of locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma in adults after prior platinum-containing chemotherapy. Treatment of advanced or recurrent gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma after two or more prior systemic therapies in adults. Adjuvant treatment of adult patients with completely resected esophageal or gastro-esophageal junction cancer (EC/GJEC) with pathological residual disease after prior neo-adjuvant radio-chemotherapy. **P:** The following dosages are recommended: OPDIVO® monotherapy or in combination with cabozantinib 240 mg administered as intravenous (IV) infusion over 30 minutes every 2 weeks. Adjuvant treatment of EC/GJEC: 240 mg every 2 weeks over the course of 16 weeks, followed by 480 mg every 4 weeks, administered as IV infusion over 30 minutes. Melanoma – in combination with ipilimumab: OPDIVO® 1 mg/kg administered as an intravenous infusion over 30 minutes in combination with intravenous ipilimumab 3 mg/kg over 90 minutes every 3 weeks for the first 4 doses, followed by the single-agent phase with OPDIVO®. RCC, dMMR/MSI-H mCRC – combination with ipilimumab: The recommended dose is 3 mg/kg nivolumab administered as an intravenous infusion over 30 minutes in combination with 1 mg/kg ipilimumab administered intravenously over 30 minutes every 3 weeks for the first 4 doses, followed by the single-agent phase with OPDIVO®. Mesothelioma combination therapy with ipilimumab: OPDIVO® 3 mg/kg administered as IV infusion over 30 minutes every 2 weeks in combination with IV ipilimumab 1 mg/kg over 30 minutes every 6 weeks. Dose increase or reduction is not recommended. The maximum treatment duration with OPDIVO® as adjuvant monotherapy is 12 months. For treatment of OPDIVO® in combination with cabozantinib, the treatment with OPDIVO® should be continued until disease progression, unacceptable toxicity or up to 24 months in patients without disease progression. The maximum duration of mesothelioma treatment with OPDIVO® in combination with ipilimumab is 24 months. For all other approved indications, treatment with OPDIVO® monotherapy or in combination with ipilimumab should be continued as long as clinical benefit is observed or until the patient no longer tolerates the treatment (ipilimumab is administered for a maximum of 4 doses). For more details see the product information. **CI:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **W&P:** OPDIVO® is associated with inflammatory adverse reactions resulting from increased or excessive immune activity (immune-related adverse reactions), likely to be related to its mechanism of action and to occur more frequent in combination therapy with ipilimumab. Immune-related adverse reactions, which can be severe or life-threatening, may involve the lung, heart, gastrointestinal, liver, skin, muscular system, renal, endocrine, brain or other organ systems. Systemic high-dose corticosteroid with or without additional immunosuppressive therapy may be required for management of severe immune-related adverse reactions. OPDIVO®-specific management guidelines for immune-related adverse reactions are described in the product information. For additional warnings, see the product information. **UAE:** For OPDIVO® monotherapy or in combination with ipilimumab: upper respiratory tract infection, pneumonia, bronchitis, aseptic meningitis, decreased hemoglobin, decreased platelet count, eosinophilia, decreased lymphocyte count, decreased neutrophil count, infusion related reaction, hypersensitivity, anaphylactic reaction, sarcoidosis, solid organ transplant rejection, graft-versus-host-disease (GVHD), haemophagocytic lymphohistiocytosis, hypothyroidism, hyperthyroidism, hyperglycaemia, adrenal insufficiency, hypopituitarism, hypophysitis, thyroiditis, diabetes mellitus, hypoglycaemia, diabetic ketoacidosis, decreased appetite, hyponatremia, hyperkalemia, hypokalemia, weight decreased, dehydration, hypocalcemia, hypermagnesemia, metabolic acidosis, peripheral neuropathy, headache, dizziness, encephalitis, Guillain-Barré Syndrome, myasthenia gravis, uveitis, vision blurred, dry eye, tachycardia, arrhythmia, myocarditis, atrial fibrillation hypertension, pneumonitis, dyspnea, cough, pleural effusion, diarrhoea, nausea, colitis, stomatitis, vomiting, abdominal pain, constipation, dry mouth, gastrointestinal perforation, duodenitis, increased lipase, increased amylase, pancreatitis, gastritis, increased AST, increased alkaline phosphatase, increased total bilirubin, hepatitis, cholestasis, rash, pruritus, vitiligo, dry skin, erythema, psoriasis, alopecia, urticaria, toxic epidermal necrolysis, arthralgia, musculoskeletal pain, arthritis, myopathy, rhabdomyolysis, myositis (including polymyositis), increased creatinine, renal failure, tubulointerstitial nephritis, fatigue, pyrexia, oedema (including peripheral oedema), aches, autoimmune hemolytic anemia. For OPDIVO® in combination with cabozantinib, in addition: hypophosphatemia, hypomagnesemia, hypernatremia, increase in cholesterol in the blood, hypertriglyceridemia, dysgeusia, myasthenic syndrome, tinnitus, thrombosis, dysphonia, pulmonary embolism, epistaxis, mucosa irritation, dyspepsia, pain in the mouth, hemorrhoids, glossodynia, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, muscle cramps, osteonecrosis of jaw, fistulas, proteinuria. **PF:** 10 mg/ml concentrate for solution for infusion, vial of 40 mg/4 ml, 100 mg/10 ml and 240 mg/24 ml (A). **Prep:** see product information. **AH:** Bristol Myers Squibb SA, CH-Steinhausen. **Date of revision of the text:** September 2021. www.swissmedicinfo.ch

**YERVOY® (ipilimumab).** **I:** Treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults. Treatment of previously untreated adult patients with intermediate/poor risk advanced (unresectable or metastatic) renal cell carcinoma in combination with nivolumab. Treatment of adults with mismatch repair deficient (dMMR) or microsatellite instability high (MSI-H) metastatic colorectal carcinoma in combination with nivolumab after prior fluoropyrimidine-based therapy in combination with irinotecan or oxaliplatin. First-line treatment for unresectable malignant mesothelioma in adult patients with non-epithelioid histology or with epithelioid histology and a PD-L1 expression  $\geq 1\%$  in combination with ipilimumab. **P:** The following dosages are recommended: Melanoma monotherapy: YERVOY® 3 mg/kg administered as an intravenous (IV) infusion over 90 minutes every 3 weeks for a total of 4 doses. Melanoma – combination with nivolumab: 1 mg/kg nivolumab administered as an intravenous infusion over 30 minutes in combination with 3 mg/kg YERVOY® administered intravenously over 90 minutes every 3 weeks for the first 4 doses. This is then followed by a single-agent phase in which 240 mg nivolumab is administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 2 weeks. RCC, dMMR/MSI-H mCRC – combination with nivolumab: 3 mg/kg nivolumab administered as an intravenous infusion over 30 minutes in combination with 1 mg/kg YERVOY® administered intravenously over 30 minutes every 3 weeks for the first 4 doses. This is then followed by a monotherapy phase in which 240 mg nivolumab is administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 2 weeks. Mesothelioma combination therapy with nivolumab: 3 mg/kg nivolumab administered as an IV infusion over 30 minutes every 2 weeks in combination with 1 mg/kg YERVOY® administered IV over 30 minutes every 6 weeks. The maximum duration of treatment for mesothelioma is 24 months. Dose reduction is not recommended. For more details see the product information. **CI:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **W&P:** YERVOY® is associated with inflammatory adverse reactions resulting from increased or excessive immune activity (immune-related adverse reactions), likely to be related to its mechanism of action. Immune-related adverse reactions, which can be severe or life-threatening, may involve the gastrointestinal, liver, skin, nervous, endocrine, or other organ systems. While most immune-related adverse reactions occurred during the induction period, onset months after the last dose of YERVOY® has also been reported. Systemic high-dose corticosteroid with or without additional immunosuppressive therapy may be required for management of severe immune-related adverse reactions. YERVOY®-specific management guidelines for immune-related adverse reactions are described in the product information. For additional warnings, see the product information. **UAE:** sepsis, septic shock, pneumonia, upper respiratory tract infection, bronchitis, aseptic meningitis, infusion-related reaction, graft-versus-host disease (GVHD), haemophagocytic lymphohistiocytosis, hypersensitivity, anaphylactic reaction (shock), tumour pain, anaemia, lymphopenia, decreased lymphocyte count, decreased hemoglobin, decreased neutrophil count, hypopituitarism (including hypophysitis), hypothyroidism, hyperthyroidism, adrenal insufficiency, hypophysitis, thyroiditis, diabetes mellitus, hyperglycaemia, hypoglycaemia, diabetic ketoacidosis, decreased appetite, dehydration, hyponatraemia, hyperkalemia, hypokalemia, weight decreased, metabolic acidosis, confusional state, peripheral sensory neuropathy, dizziness, headache, lethargy, Guillain-Barré syndrome, autoimmune central neuropathy (encephalitis), myasthenia gravis, blurred vision, eye pain, arrhythmia, atrial fibrillation, myocarditis, tachycardia, hypertension, hypotension, flushing, hot flush, angiopathy, pneumonitis, dyspnea, pleural effusion, cough, acute respiratory distress syndrome, diarrhoea, vomiting, nausea, increased lipase, increased amylase, gastrointestinal haemorrhage, colitis, constipation, dry mouth, gastroesophageal reflux disease, abdominal pain, stomatitis, pancreatitis, gastrointestinal perforation, large intestine perforation, intestinal perforation, peritonitis, abnormal hepatic function, increased ALT, increased AST, increased total bilirubin, hepatitis, increased blood alkaline phosphatase, hepatic failure, rash, pruritus, dermatitis, erythema, vitiligo, urticaria, alopecia, night sweats, dry skin, toxic epidermal necrolysis (including Stevens Johnson syndrome), arthralgia, myalgia, musculoskeletal pain, muscle spasms, arthritis, myositis, rhabdomyolysis, renal failure, increased creatinine, fatigue, injection site reaction, pyrexia, chills, asthenia, oedema, pain, influenza-like illness (symptoms), chest pain. **PF:** 5 mg/ml concentrate for solution for infusion, vial of 50 mg/10 ml and 200 mg/40 ml (A). **Prep:** see product information. **AH:** Bristol Myers Squibb SA, CH-Steinhausen. **Date of revision of the text:** September 2021. www.swissmedicinfo.ch