



SOHC-Kongress 2021 ZÜRICH

Kongress-Sonderausgabe der **info@onkologie**
FOURTH SWISS ONCOLOGY & HEMATOLOGY CONGRESS

info@onkologie

www.medinfo-verlag.ch



SYMPOSIEN

- ▶ SARS-CoV-2 und Krebs
- ▶ Akute Myeloische Leukämie
- ▶ Urothelcarcinoma
- ▶ Hämatologische Malignome
- ▶ Prostatacarcinoma

Oncosuisse Session

- ▶ Cervixcarcinoma

SAKK Young Oncology Academy – Highlights EHA, ESTRO, ESMO & ASCO

- Genitourinary Cancer • Acute Leukemia • Lung Cancer
- Head & Neck Cancer • Gastro Intestinal Tumors

Einfach Frei^{1,2}

Erleada[®]
Apalutamid Filmtabletten

EINFACH STARK
mit signifikantem Überlebensvorteil^{1,2,a}

FREI
in der Therapiesequenz des
Prostatakarzinoms^{1,2,b}

EINFACH FÜR ALLE
mHSPC Patienten^{2,c}
nmCRPC Patienten^{1,d}

KASSENZULÄSSIG
BEI mHSPC^{3,#}



¹ Smith MR et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. Eur Urol. 2020 Sep 6:50302-2838(20)30628-X, ² 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>, ³ Spezialitätenliste Bundesamt für Gesundheit unter <http://spezialtaetenliste.ch> (01.11.2020)

^a 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, ^b Im späteren Stadium des mCRPC nicht zugelassen, ^c Unabhängig von Ausmass oder Risiko der Erkrankung (high-/low-volume, Gleason Score, neu-/zuvor-diagnostiziert) oder der Vortherapie (Docetaxel, ADT, lokale Therapien), ^d Unter ADT, mit PSA-Verdopplungszeit \leq 10 Monate und ohne Fernmetastasen, # 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 \leq 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 (\geq 1/10): Arthralgie, Diarrhö, Fatigue, Frakturen, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Hautausschlag, Hitzewallung, Hypertension sowie Sturz. Häufig (\geq 1/100 bis $<$ 1/10): Dysgeusia, ischämische zerebrovaskuläre Störungen, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, 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:** Blister mit 112 Filmtabletten (4x28). **Abgabekat.:** B; ausführliche Informationen: www.swissmedinfo.ch. **Zulassungsinhaber:** Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug. (CH_CP-219182)

Janssen-Cilag AG
Gubelstrasse 34, CH-6300 Zug

Janssen Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

CH_CP-186719



SARS-CoV-2 und Krebs

Immunogenität von SARS-CoV-2 Messenger RNA Vakzinen bei Patienten mit Krebs

Als die COVID-19-Pandemie im Jahr 2020 ausbrach, stellten sich viele Fragen. Dabei standen die folgenden Probleme im Vordergrund, die **Dr. med. Alfredo Addeo**, Genf, in drei Kernfragen zusammenfasste: 1. Haben Krebspatienten ein erhöhtes Risiko, eine Infektion mit dem SARS-CoV-2 Virus zu erleiden? 2. Sind Krebspatienten anfälliger für COVID-19? 3. Beeinflusst die Anti-Krebs-Therapie die COVID-19-Ergebnisse?



Dr. A. Addeo

Die Prävalenz von Krebs bei Patienten mit COVID-19 wurde in einer landesweiten Studie in China erhoben. Patienten mit Krebs haben vererbte Risikomerkmale. Ein Vergleich von Krebspatienten und solchen ohne Krebs ergab signifikante Unterschiede im Alter (63,1 vs. 48,7 Jahre), in der Raucheranamnese (22,2% vs. 8,8%), in einem abnormen CT-Scan (94,4% vs. 70,8%) und in der Polypnoe (47,1% vs. 33,5%). In einer retrospektiven Fallstudie in 3 Spitälern in Wuhan hatten 28/1276 Patienten eine Vorgeschichte von Krebs, 8 (28,6%) hatten eine im Krankenhaus erworbene Übertragung. Es gab 8 Tote (28,6%) und 15,6 (53,6%) schwere COVID-Ereignisse. In einem Krankenhaus der tertiären Versorgung in Wuhan in einer Querschnittstudie bei 1524 Krebspatienten hatten 12/1524 (0,79) COVID-19 im Vergleich zu 41 152/11 081 000 Einwohnern während des gleichen Zeitfensters (0,3%): Odds Ratio 2,31 (95% CI 1,89-3,02). Von einem Total von 32 Studien mit 46'499 Patienten (1776 Patienten mit Krebs) geht hervor, dass Krebspatienten ein erhöhtes Mortalitätsrisiko haben.

ESMO-Stellungnahmen zur Impfung gegen COVID-19 bei Patienten mit Krebs: Patienten mit Krebs haben ein erhöhtes Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf (d.h. Patienten mit hämatologischen Malignomen, die eine Chemotherapie benötigen oder einen aktiven soliden Tumor weniger als vor 5 Jahren hatten), sollten unabhängig von jeglichen Indikationen (d.h. Alter) mit hoher Priorität gegen SARS-CoV-2 geimpft werden. Patienten, die eine B-Zelldepletion während der vergangenen 6 Monate hatten, können einen geringeren Schutz erhalten.

Wirksamkeit der BNT162b2 mRNA Covid-19 Vakzine

Mittlerweile ist der Beweis erbracht: COVID-Impfstoffe schützen Krebskranke Patienten, wie am ESMO-Kongress 2021 in einer Studie an 44 047 Patienten, wovon 3813 eine Vorgeschichte von Malignität hatten, gezeigt wurde.

Anhand einer prospektiven Kohorte hat der Referent mit Mitarbeitern die Serokonversionsraten und den Anti-SARS-CoV-2-Spike-Protein-Antikörper-Titer nach der ersten und zweiten Dosis der Impfstoffe BNT162b2 und mRNA-1273 SARS-CoV-2 bei Krebspatienten in den USA und Europa von Januar bis April 2021 untersucht. Von den 131 Patienten erreichten die meisten (94%) eine Serokonversion nach Erhalt von zwei Impfstoffdosen.

Die Serokonversionsraten und Antikörpertiter bei Patienten mit hämatologischen Malignomen waren deutlich niedriger als bei Patienten mit soliden Tumoren. Keiner der Patienten mit einer Vorgeschichte von Anti-CD-20-Antikörpern in den sechs Monaten vor der Impfung entwickelte eine Antikörperreaktion. Die Antikörpertiter waren in den Gruppen mit klinischer Überwachung oder endokriner Therapie am höchsten und in den Gruppen mit zytotoxischer Chemotherapie oder monoklonalen Antikörpern am niedrigsten.

Die dritte Auffrischungsdosis kann die Immunreaktion bei Krebspatienten verbessern, die nach der zweiten Dosis nicht ausreichend geschützt sind. Zahlreiche Forschungsergebnisse belegen übereinstimmend die Sicherheit von Impfstoffen in dieser Bevölkerungsgruppe.

Fazit

Vakzinen sind bei Krebspatienten und während der Behandlung sicher.

Vakzinen sind wirksam und induzieren eine humorale und zelluläre Immunantwort.

Die Antwort kann durch das Alter und die Behandlung beeinflusst werden.

Dritte Dosis? Ja nach 28 Tagen bei «Immunkompromitierten», nach 6 Monaten bei allen anderen.

Covid-19 und Gerinnung

Nach einem schwierigen Jahr gibt es etwas Licht am Horizont, so **Prof. Dr. med. Lorenzo Alberio**, CHUV, Lausanne. Er sprach über



Prof. L. Alberio

Mechanismen der Thrombose bei Covid-19 und das Konzept der Vakzin-induzierten Immuntrombozytopenie.

Anhand einer Graphik zeigte der Referent, dass Patienten, die eine COVID-19 Infektion überleben, Fieber, Husten und Dyspnoe entwickeln und vielleicht in der Intensivstation landen, aber nach einer Therapie mit Steroiden können sie entlassen werden. Patienten dagegen, die die Erkrankung nicht überleben, benötigen invasive Beatmung in der Intensivpflegestation. Während dieser Zeit entwickeln sie entweder eine sekundäre Infektion oder Funktionsstörungen und sterben infolge der Krankheit. Was die präsentierte Graphik nicht zeigte, ist die hohe Rate an thromboembolischen Ereignissen. Dies spiegelt sich in Lausanne wider, wie überall in Europa. Zu Beginn der Pandemie war dies niemandem bewusst. Es wurden bei Spitaleinweisung wenig CT-Scans gemacht und es gab wenig thrombotische Ereignisse. Dies änderte Ende März 2020. Es wurden mehr thromboembolische Ereignisse bereits bei Einweisung beobachtet, dies auch in der Intensivpflegestation.

Die Erfahrung im CHUV

In Lausanne entwickelten ca. 20% der Patienten in der Intensivpflegestation ein schweres thromboembolisches Ereignis und etwa 10% arterielle Ereignisse. Dies ist die allgemeine Erfahrung. Ohne standardisiertes und systematisches Screening war die Prävalenz auf der Station bis zu 10%. In der Intensivpflegestation ist man in Lausanne mit 24% in der Mitte des Feldes. Mit Screening fand man im Mittel 40% thrombotische Ereignisse. Diese Daten wurden in einer kürzlichen Meta-Analyse bestätigt, die bei Patienten in der Intensivpflegestation im Mittel 24% und auf Station 8% thrombotische Ereignisse fand. Obschon die Daten möglicherweise die Prävalenz überschätzen, gibt es zweifelsohne eine starke Tendenz zu thromboembolischen Ereignissen bei COVID-19-Patienten.

Downregulierung von ACE 2

Das SARS-CoV-2 Virus dringt über den ACE2-Rezeptor in die Zelle ein und blockiert dadurch dessen Aktivität. SARS-CoV-2 hat im Vergleich zu anderen Coronaviren eine höhere Affinität zum ACE2-Rezeptor. Die Bindung zwischen dem Spike-Protein auf dem Virus und ACE2 ist mit einer Downregulierung der ACE2-Aktivität assoziiert. Dies führt zu einer Vermehrung der Angiotensin II-Signalübertragung und der pro-inflammatorischen und prothrombotischen Signalwege. Andererseits ist die Angiotensin 1-7 Signalübertragung, welche anti-inflammatorische und anti-thrombotische Signalwege fördert, vermindert.

Wechselwirkung zwischen Inflammation und Hämostase

Inflammation aktiviert durch Zytokine (TNF, IL-6 ...) die Hämostase und die Gerinnung. Die aktivierte Gerinnung induziert eine Inflammation durch Proteasen (Thrombin, FXa,...). Dieser Mechanismus spielt eine Rolle auch im alveolären Raum, z.B. bei Asthma (lange bevor COVID). Allergene induzieren eine Inflammation. Die Inflammation aktiviert durch Zytokine die Gerinnung. Die

Gerinnung induziert Inflammation durch Gerinnungsproteasen (via Downregulierung der Protease aktivierte Rezeptoren, PAR). Dies spielt eine Rolle bei der COVID-Infektion. Bei einer ausgewogenen Reaktion wird diese inflammatorische Reaktion die Koagulation induzieren, welche erfolgreich die Virus-Invasion bekämpft und blockiert. Dies ist eine milde COVID-19 Erkrankung. Bei einer hohen Viruslast oder einer exzessiven inflammatorischen Reaktion gerät dagegen alles ausser Kontrolle. Es gibt eine exzessive Gerinnungsaktivierung im alveolären Raum, Ablagerung von pulmonalen Metathromben, die durch Fibrinolyse degradiert werden und die zu den hohen Werten der D-Dimere führen, welche charakteristisch für die schwere COVID-19-Infektion sind. Das intraalveoläre Septum dieser Patienten zeigt leicht erweiterte Alveolarwände mit multiplen fibrinösen Mikrothromben in den Alveolarkapillaren.

Immunthrombose und Plättchenaktivierung

Die Immunthrombose ist auch im vaskulären Raum vorhanden. Das Konzept ist das folgende: Bei einer Infektion mit einem Pathogen, beispielsweise mit Bakterien, entsteht eine Aktivierung von Neutrophilen. Diese stossen DNA aus, die die Bakterien umhüllt. Die negativ geladene Oberfläche der DNA aktiviert die Kontaktphase der Gerinnung, Faktor XII und andere, und es kommt zur Fibrinolyse. Gleichzeitig aktiviert die inflammatorische Reaktion entweder durch Zytokine oder direkt durch Pathogene das Endothel und Monozyten. Diese exprimieren Tissue Factor, und der extrinsische Weg der Gerinnung wird aktiviert, was zu Fibrinablagerung führt. Das Ziel ist die Infektion zu kompartimentalisieren und die Bakterien abzutöten.

Wenn dies ausser Kontrolle gerät, wie bei schwerer COVID-19, kommt es zu Problemen. Vom Endothel wird von Willebrand Faktor ausgeschieden, dies führt zur Plättchenaggregation. Auf dem Endothel und Monozyten wird Tissue Factor exprimiert und das extrinsische Gerinnungssystem wird aktiviert, NETs (neutrophile extrazelluläre Fasern) spielen eine Rolle. Der Kontaktweg des Gerinnungssystems wird aktiviert, was zur Fibrinablagerung und zu den Komplikationen durch pulmonale Embolie und tiefe Venenthrombose führt.

Das dritte Niveau dieser Interaktion zwischen Inflammation und Gerinnung sind die Plättchen. Ein gewisser Grad an Plättchenaktivierung ist nützlich zur Bekämpfung des Virus, aber eine exzessive Plättchenaktivierung führt zu Makrothromben.

COVID-19

Unser derzeitiges Bild ist das folgende. Ein erstes Stadium ist gekennzeichnet durch die Phase der viralen Antwort. In dieser Phase sind monoklonale Anti-Virus-Antikörper und antivirale Medikamente wirksam. Darauf folgt die Inflammation, die die Virusinfektion bekämpfen sollte; aber wenn die Inflammation überschüssig ist, kommt es zur Thromboembolie und zum Multiorganversagen. Dies ist der Grund weshalb Dexamethason in dieser Phase das wirksamste Medikament ist. Die Hämatologen kommen darüber hinaus mit der Gabe von Heparin.

Heute empfehlen die Guidelines in den Intensivpflegestationen Dexamethason als Prophylaxe.

Vakzin-induzierte immuntrombozytäre Thrombozytopenie

Dies ist ein schweres thrombotisches Syndrom, welches bei etwa einer pro 100 000 Personen auftritt, die mit den Vektor-basierten Vakzinen von entweder AstraZeneca oder Johnson & Johnson

son geimpft wurden. Bei den mRNA-Impfstoffen tritt es nicht auf (ein einzelner Fall wurde beschrieben, bei dem auch ein anderes Autoimmunsyndrom oder HIT hätte vorhanden sein können). Der Mechanismus ist eine Antigen - (Neoepitop) Bildung (in den ersten 1-2 Tagen nach Impfung), die zu PF4/Vakzine-Komplexen führt. Dadurch entsteht eine Vakzine-induzierte Inflammation. In einer zweiten Phase (5-14 Tage) entstehen hoch pathogene anti-PF4 Autoantikörper (PF4 = platelet factor 4), die denen bei der Autoimmun-Heparin-induzierten Thrombozytopenie gleichen. Es kommt zu einer anti-PF4 Antikörper induzierten Plättchenaktivierung und einer anti-PF4 Antikörper induzierten NETose und damit zur Vakzin-induzierten Immunthrombozytopenie und Thrombose.

Fazit

Die Komplikationen bei COVID-19 sind eine Folge des Gleichgewichtsverlusts zwischen Inflammation und Koagulation → Hyperinflammation induziert Hyperkoagulation.

Die Vakzin-induzierte Immunthrombozytopenie ist die Folge einer durch eine abnormale anti-PF4 Immunantwort induzierte Thrombozytopenie bei Vektor-basierten Impfstoffen.

Krebs, die versteckte Pandemie – der alte Patient

Durch das zunehmende Alter der Population sehen wir eine stetige Zunahme an Krebspatienten und diese Zunahme wird sich in Zukunft weiter fortsetzen, stellte Frau **Prof. Dr. med. Esther Bastiaanned**, Giorgio Nosedà Professorin an der Universität Zürich, fest. Ältere Leute sterben aber häufiger an anderen Ursachen. Diese nehmen gegenüber der Krebssterblichkeit mit dem Alter stärker zu. Im Laufe der Zeit hat sich keine Verbesserung der hohen Sterblichkeit wegen Krebs ergeben. In klinischen Studien werden patientenbezogene Endpunkte immer noch selten einbezogen, selbst in Studien, die sich speziell an ältere Patienten richten. Die derzeitigen klinischen Studien werden deshalb die Wissenslücke in Bezug auf die Behandlung älterer Brustkrebspatientinnen im nächsten Jahrzehnt voraussichtlich nicht schliessen, stellte die Referentin fest. Die Referentin untersuchte 450 Studien, wovon nur 9 (2%) ältere Patientinnen mit Brustkrebs einschlossen. Dies gilt nicht nur für Brustkrebs, sondern auch für das Kolonkarzinom. Teilnehmer an Brustkrebs-Studien im Alter von 75 Jahren oder darüber entsprechen nicht Brustkrebspatientinnen gleichen Alters in der Allgemeinpopulation, was die externe Validität einer Studie beeinträchtigt. Dies ist vor allem wegen der höheren Komorbidität in der Allgemeinbevölkerung bevor sie an Brustkrebs erkrankt.



Prof. E. Bastiaanned

noch selten einbezogen, selbst in Studien, die sich speziell an ältere Patienten richten. Die derzeitigen klinischen Studien werden deshalb die Wissenslücke in Bezug auf die Behandlung älterer Brustkrebspatientinnen im nächsten Jahrzehnt voraussichtlich nicht schliessen, stellte die Referentin fest. Die Referentin untersuchte 450 Studien, wovon nur 9 (2%) ältere Patientinnen mit Brustkrebs einschlossen. Dies gilt nicht nur für Brustkrebs, sondern auch für das Kolonkarzinom. Teilnehmer an Brustkrebs-Studien im Alter von 75 Jahren oder darüber entsprechen nicht Brustkrebspatientinnen gleichen Alters in der Allgemeinpopulation, was die externe Validität einer Studie beeinträchtigt. Dies ist vor allem wegen der höheren Komorbidität in der Allgemeinbevölkerung bevor sie an Brustkrebs erkrankt.

Geriatrische Onkologie

Ältere Patienten: Erhöhte Anzahl Patienten in den kommenden Jahren mit schlechterem Überleben sind zu erwarten. Gleichgewicht zwischen Behandlung und unerwünschten Ereignissen, sehr begrenzte Stufe I Evidenz, Wiederholungen von randomisierten,

kontrollierten Studien sind nicht möglich, Heterogenität kompliziert den Studieneinschluss. Frühe Sterblichkeit reduziert die Wirksamkeit.

Die Massnahmen sind: Randomisierte kontrollierte klinische Studien sollten verbessert werden. Die Wirksamkeitsmessungen müssen überdacht werden: Neben Überleben, Toxizität und Komplikationen – Lebensqualität, funktionelle Unabhängigkeit, kognitive Funktionen. Das Einschlussalter muss erhöht oder der Studiendesign spezifisch für ältere Patienten angepasst werden. Hindernisse für die Einbeziehung oder Teilnahme sind zu eliminieren, neue Studiendesigns sind notwendig. Vorhersageinstrumente sollten geriatrische Variablen und andere Ergebnisse umfassen.

Beobachtungsdaten stellen eine alternative Quelle in der geriatrischen Onkologie dar. Es gibt aber einige Herausforderungen:

- Beeinflussung durch Indikation -Behandlungswirksamkeit.
- Überlebensanalysen
 - Fehlende Daten zur Todesursache – Schätzung der krebspezifischen Überlebensrate
 - Relative Überlebensrate für Patienten mit Komorbiditäten
 - Konkurrierende Mortalität bei der Untersuchung von Rezidiven

Beeinflussung durch Indikation: Unterschiedliche Prognose in den Behandlungsgruppen → Bias verursacht durch die Selektion der Patienten zu Behandlungen für Gründe, die mit dem Outcome zusammenhängen.

Optionen zur Reduktion des Bias sind multivariate Regressionsanalyse, Propensity Score Analyse, Instrumentalvariablen-schätzung, eine Variable, die die Behandlungszuteilung wie in einer RCT nachahmt, Identifizierung eines Faktors, der mit der Behandlung assoziiert ist, aber unabhängig von nicht gemessenen Störfaktoren ist und keinen direkten Einfluss auf das Ergebnis hat, ausser durch die Behandlung.

Geriatrische Onkologie – Beobachtungsforschung

Beobachtungsforschung in geriatrischer Onkologie – eine spannende Forschung mit vielen Herausforderungen. Erhöhung des Anteils älterer Krebspatienten mit schlechteren Überlebenschancen. Beobachtungsdaten – Herausforderungen, die bei der Verbesserung des Studiendesigns zu beachten sind: Instrumentalvariablenanalysen, relatives Überleben und die kompetierenden Risikoanalysen, Verbesserung der Designs von klinischen Studien bleibt wichtig. Was haben wir also bislang von Krebsregister – Beobachtungsdaten in geriatrischer Onkologie in Bezug auf Brustkrebs und Kolonkarzinom gelernt?

Ältere Patienten: Diagnose in einem höheren Stadium, weniger Behandlung, geringeres Überleben, keine zeitliche Verbesserung. Vorhersageinstrumente konnten bei älteren Patienten nicht validiert werden.

Neue Initiativen

Diese Beobachtungen haben zu neuen Initiativen geführt. Entwicklung neuer Vorhersagemodelle für ältere Brustkrebspatientinnen. TOP (tailored treatment for older patients): Massgeschneiderte Behandlung von älteren Patientinnen mit Brustkrebs, Verzicht auf Strahlentherapie bei Brustkrebs im Frühstadium, massgeschneiderte endokrine Therapie. Körperliches Prähabilitationsprogramm für ältere Patienten mit

Kolonkarzinom, Vorhersagemodell für ältere Brustkrebspatientinnen mit GA und anderen Ergebnissen neben dem Überleben (Komplikationen, Funktionsfähigkeit, Lebensqualität), Verzicht auf Strahlentherapie bei Brustkrebs im Frühstadium, Vorhersagemodell für schwere Komplikationen bei älteren Patientinnen mit GA. Methodologische Verbesserungen der Studiendesigns.

Outcome und prognostische Faktoren der SARS CoV-2 Infektion bei Krebspatienten: Cross-sektionale Studie (SAKK 80/20 CaSA)

Die Studie untersuchte das Outcome von COVID-19 bei Krebspatienten in der Schweiz, einem Land mit dezentralisiertem Gesundheitswesen, welches durch die Pandemie schwer betroffen war, im Gegensatz zu Ländern mit zentralisiertem Gesundheitswesen wie die USA oder UK, so **Prof. Dr. Dr. Markus Joerger**, St. Gallen.



Prof. M. Joerger

Der Hintergrund war eine Kontroverse über das Outcome von COVID-19 bei Krebspatienten. Einige Studien fanden ein schlechteres Outcome von COVID-19 bei Krebspatienten

im Vergleich zu Patienten ohne Krebs. Negative Konsequenzen der Pandemie inkl. weniger Krebs-Screening, Diagnose und Behandlung. Schätzungen der COVID-19 Mortalität bei Krebspatienten rangieren zwischen 14.6% und 36.6% (Lungenkarzinom).

Die Studie umfasste symptomatische COVID-19 Patienten sowohl mit soliden als auch mit hämatologischen Tumoren. Das primäre Ziel war das, Outcome von COVID-19 Patienten in diesem Land zu untersuchen, das hauptsächliche sekundäre Ziel war prognostische Faktoren für das COVID-Outcome zu definieren. Die CASA-Studie sammelte klinische Outcome-Daten von Krebspatienten der verschiedenen Zentren während eines Jahres, die meisten während der ersten Welle.

455 Krebspatienten mit symptomatischer COVID-1-Infektion wurden untersucht. Diese hatten eine vom Labor- oder klinisch und/oder radiologisch bestätigte COVID-19 Infektion. 23 Zentren nahmen an der Studie teil.

Die Geschlechterverteilung war ziemlich ausgeglichen (m/f 57,4% vs. 42,6%). 60% waren über 65 Jahre alt, fast drei Viertel der Patienten hatten solide Tumoren und ein Viertel hämatologische Malignitäten. Eine ebenfalls ausgeglichene Situation bezüglich kurative vs. non-kurative Tumorkrankheiten (50.6% vs. 49.4%). Es wurde auch nach systemischen Behandlungen geschaut. Ungefähr

20% der Patienten erhielten eine Chemotherapie, etwa 20% eine zielgerichtete Therapie, einige Patienten bekamen Steroide (11,6%), einige eine endokrine Behandlung (9.4%) und einige eine Therapie mit Checkpointinhibitoren (7.3%). Die meisten Patienten hatten eine Komorbidität, meistens kardiovaskuläre Krankheit (53.6%), zu einem geringeren Prozentsatz Diabetes (13.8%), Adipositas (9.9%) und Kachexie/Mangelernährung (7.5%).

Die initialen Symptome waren Fieber, Husten, Fatigue, Atemnot, Diarrhoe, Geschmacksverlust als Einzelsymptome. Die Symptome traten aber auch kombiniert auf.

Hauptsächliche Resultate

60.2% der Patienten mussten wegen COVID-19 hospitalisiert werden, 46% benötigten eine Sauerstoffbehandlung, 13.6 mussten in die Intensivpflegestation überwiesen werden und beinahe 10% mussten invasiv beatmet werden. Einige Patienten erhielten Chloroquin und einige Steroide.

Das wichtigste Resultat war eine Mortalität von 21.5%, wenn man nur die hospitalisierten Patienten betrachtet war sie mehr als 30%, bei Patienten mit Sauerstoffbeatmung war sie mehr als 40% und bei Krebspatienten, die in die Intensivpflegestation überwiesen werden mussten, war sie mehr als 50%. Es wurden 4 prognostische Faktoren etabliert: Sauerstoffbedarf, Einweisung in die Intensivpflegestation, Alter über 65 Jahre und nicht kurative vs. kurative Behandlung. Chemotherapie, Geschlecht und Tumortyp hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose.

Die regionale Provenienz hatte keinen Einfluss auf das Outcome. Dies gilt auch für die systemische Antikrebstherapie (Chemotherapie oder Immuntherapie). Kardiovaskuläre Krankheit dagegen hatte einen signifikanten Einfluss (Odds Ratio 1.47; p < 0.001).

Schlussfolgerungen

Die COVID-19 Mortalität bei Schweizer Krebspatienten war höher als in der Allgemeinbevölkerung (21.5% vs. 5%)

Es gab eine substantielle Rate von Hospitalisierungen (62.6%) und Einweisungen in die Intensivpflegestation (13.6%)

Alter 65+ und nicht kurative Krankheit waren stark negative prognostische Faktoren

Derzeitige oder kürzliche (<3 Monate) Chemo- oder Immunonkotherapie hatten keinen nachteiligen Einfluss auf das COVID-19 Outcome (noch hatten dies die Hauptkategorien der Komorbiditäten)

Ein dezentralisiertes Gesundheitssystem wie in der Schweiz ergab Outcome Daten, die vergleichbar waren zu hoch zentralisierten Systemen wie die USA oder UK.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

SIGNIFICANT OS ADVANTAGE IN mHSPC \Rightarrow 34%³

START XTANDI™ EARLY TO EXTEND SURVIVAL^{3-7,*}



* In all four trials the Enzalutamide arm showed a statistically significant increased survival rate as follows: PROSPER – metastasis-free survival (MFS), overall survival (OS); PREVALE – 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 PREVALE 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.

Abbreviated 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_{DT} ≤ 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. **CI:** 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*. 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*. As evaluated by narrow SMOs of Myocardial Infarction and Other Ischemic Heart Disease including the following preferred terms observed in at least two patients: angina pectoris, coronary artery disease, myocardial infarction, acute myocardial infarction, 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*; 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*. 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*). -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: gynaecomastia. -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 EVIS 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.

Akute Myeloische Leukämie

Erfahrungsaustausch nach einem Jahr Behandlung mit Gilteritinib

Das Symposium von Astellas Pharma AG drehte sich um ein Jahr Xospata® in der Schweiz – ein Austausch von Erfahrungen der beiden Experten **Prof. Dr. med. Thomas Pabst**, Bern und **Prof. Dr. med. Jakob Passweg**, Basel, unter Einbezug des Publikums.



Erster Fall: Patient männlich, Jahrgang 1969

Der Fall wurde von Prof. Pabst vorgestellt:

03/21: Der 52-jährige Patient war zum ersten Mal mit einem hämatologischen Problem konfrontiert. Er präsentierte sich mit einem niedrigen Hämoglobin. Es wurde eine Zytose mit einer Blasteninfiltration festgestellt. Das Knochenmark war gepackt mit vorwiegend Blasten. Der Karyotyp war normal. Die molekulare Analyse ergab eine FLT3-ITD Mutation mit niedriger Allel-ratio mit Mutationen in 3 weiteren Genen, NPM1, SFB1 und TET2.

Intermediäres Risiko gemäss Standard-Risikoschätzung der Studie HOVON 156.

Der Patient stimmte dem Einschluss in eine Studie zu, die mit allen Zentren in der Schweiz und mit niederländischen Kollegen durchgeführt wird. Er wurde zur Gruppe mit Standardbehandlung bei FLT3-Mutation mit intensiver Induktionsbehandlung randomisiert:

03/21: 1. Zyklus Cytarabin, Daunorubicin, Midostaurin; BM d28: Er sprach gut an und erreichte ein morphologisches CR1 mit hämatologischer Genesung.

04/21: 2. Zyklus Cytarabin, Daunorubicin; Midostaurin in HOVON-156; BM d25: MRD-negativ CR1. Entsprechend den HOVON-156-Kriterien wurde dieser Patient als geeignet für eine autologe Transplantation klassifiziert.

06/21: Konsolidierung mit autologer Transplantation; BM d30: MRD-negativ Cr1.

Der Verlauf der NPM1-Werte zeigte initial sehr hohe Werte; diese fielen nach Zyklus 1 stark ab. Der Patient wurde MRI-negativ nach Zyklus 2 und blieb so nach der Transplantation.

Das Problem begann aber ziemlich schnell, denn 3 Monate später wurde eine schnelle Zunahme von NPM1 beobachtet. Lc 23G/L mit 45% Blasten; Tc 56 G/L; Hb 82g/l; Knochenmark hyperzellulär; >90% Blasten. Genau die gleichen Marker wurden beobachtet. (Karyotyp 46, XY. Molekular: FLT3-ITD; mit einer starken Zunahme von NPM1).

Prof. Passweg erkundigte sich, warum NPM1 und nicht FLT3 bestimmt wurde, da FLT3 das Ziel der Therapie ist. Prof. Pabst gab als Grund an, dass in seinem Labor die Sensitivität von NPM1 wesentlich höher als die von FLT3-ITD ist (da FLT3-ITD noch nicht mit NGS untersucht wird), zudem scheint FLT3 in diesem Fall nicht der Drivermarker zu sein. In der Zwischenzeit wurde ein geeigneter Spender gefunden, da der Patient keine Geschwister hat. Die vorliegende Situation ist neu; sie wurde in den Zulassungsstudien nicht untersucht. Unser Standard bei fiten Patienten ist eine intensive Behandlung mit Midostaurin. Wenn der Patient einen Rückfall erleidet und die Situation der Zulassung von Gilteritinib entspricht, stellt sich die Frage, ob wir auf Gilteritinib vertrauen können, nachdem der Patient bereits einen TKI (Midostaurin oder Sorafenib) erhalten hat.

TKI als Salvage nach Erstlinien-TKI?

Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter myeloischer Leukämie (AML) mit Mutationen im FMS-like Tyrosinkinase-3-Gen (FLT3) sprechen nur selten auf eine Salvage-Chemotherapie an. Gilteritinib ist ein oral verabreichter, potenter, selektiver FLT3-Inhibitor mit Einzelwirkungsgrad bei rezidivierender oder refraktärer FLT3-mutierter AML. Gilteritinib führte in der ADMIRAL-Studie (1) bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer FLT3-mutierter AML zu einer signifikant längeren Überlebenszeit: 9,3 Monate vs. 5,6 Monate (HR 0.64 (95% CI 0.49-0.83; p<0.001) und einem höheren Prozentsatz von Patienten mit Remission als eine Salvage-Chemotherapie (1).

Patienten mit R/R AML, die zuvor TKIs (Midostaurin oder Sorafenib) erhalten hatten, konnten mit Gilteritinib eine Remission erreichen. Es zeigte sich aber, dass Patienten, die zuvor keinen TKI erhalten hatten, eine höhere Ansprechrate mit Gilteritinib haben als solche, die zuvor mit einem TKI behandelt wurden (2).

Die ADMIRAL-Studie ist ein Meilenstein, da zum ersten Mal eine zielgerichtete Monotherapie der Induktionstherapie in der Rückfall-Situation überlegen war. Prof. Pabst fragte: «Ist dies überzeugend genug, um mit Gilteritinib weiterzufahren?» Prof. Passweg bejaht dies absolut. Er fragt sich aber, ob man nur Gilteritinib gibt und wartet oder Gilteritinib und Transplantation anwendet. Prof. Pabst spricht sich für eine optimale Therapie aus, damit der Patient eine zweite Remission erreicht. Er würde Gilteritinib geben und anschliessend den Patienten für eine Transplantation vorsehen, da ein entsprechender Spender vorhanden ist. Wäre Prof. Passweg

zufrieden mit einer alleinigen Gilteritinib-Therapie? Dieser antwortet, dass Transplantation bei zweiter Remission etwa zu 40% erfolgreich ist, was ziemlich gut ist. Bei erster Remission sind dies etwa 55%. Die Patienten in erster oder zweiter Remission haben aber nicht das gleiche Risiko. Die Frage nach der optimalen Therapie konnte nicht beantwortet werden, da die entsprechenden Daten fehlen.

Patientenfälle 2, 3 und 4

Der erste Fall, der von Prof. Pabst besprochen wurde, betraf einen Patienten, der mit der zugelassenen Therapie mit Gilteritinib voll auf Ziel war. Bei den danach von Prof. Passweg aus der Klinik von Prof. Pabst vorgestellten Fällen kann diskutiert werden, ob sie «on» oder «off Label» waren. Labels sind meistens klar, im wahren Leben kann es indessen unterschiedlich sein, so Prof. Passweg.

Fall 2: Patient M, 1965

10/19: AML, molekulare Analyse: 46XY, NPM1, IDH1/2 DNMT3a. Komplette Remission nach einem Chemotherapiezyklus.

11/19: Zweiter Zyklus, 01/20 ASCT, 05/20 hat der Patient einen Rückfall, der nun FLT3 ITD-positiv ist. Es stellt sich die erste Frage: Machen wir eine molekulare Analyse bei einem Rückfall oder nehmen wir an, dass die molekulare Charakteristik die gleiche ist? In den drei Fällen hat der Rückfall nicht die gleiche Konstellation, weil FLT3 nicht die initiale Drivermutation war.

Die Situation des Patienten wurde als mittleres Risiko klassifiziert. Dieser willigte für die Teilnahme an einer Studie ein. 05/20 Therapie mit Gilteritinib (Art Off-Label Use) → kein Ansprechen, 08/20 Decitabin Gilteritinib Ivosidenib → Die Kombination ergab kein Ansprechen, aber die Stammzell-Transplantation des nicht verwandten Spenders plus Gilteritinib bewirkte ein Ansprechen.

6 Monate danach komplette Remission; NPM IDH1 niedrig, FLT3 ITD-negativ.

10/21 CR, Gilteritinib Erhaltung, NPM1 IDH21 negativ, cGvHD, infektiöse Komplikationen.

Gilteritinib allein genügte nicht für eine Remission, aber Transplantation plus Gilteritinib tat dies. Ob die Transplantation alleine ebenfalls eine Remission ergeben hätte, wissen wir nicht.

Fall 3: Patient M, 1975

Dieser Fall ist komplizierter:

02/17: Myelodysplastisches Syndrom, EBII, 46XY, KRAS. Chemotherapie erster Zyklus.

03/17: Zweiter Zyklus, 05/17 Autologe Stammzelltransplantation CyBu, 09/17 Rückfall, sAML (30% Blasten) KRAS negative, FLT3 ITD, WT1, 09/17 Chemotherapie: kein Ansprechen.

11/17: Allo HCT, Patient erhält FLAMSA-RIC, 12/17 kein Ansprechen. Nexavar Vidaza → kein Ansprechen, Mylotarg → kein Ansprechen, 09/18 CR (Graft vs. Leukemia-Reaktion?),

03/20 zweiter Rückfall: granulozytisches Sarkom der Rippe, FLT3 ITD + TDKD-Mutation, 04/20 AraC sc., Bestrahlung, 05/20. Danach Gilteritinib-Erhaltungstherapie, 09/21 komplette Remission, mildes chronisches GvHD. Ist dies wiederum ein Zusammenspiel des TKI mit dem Transplantat? Schwierig zu entscheiden.

Fall 4: Patient W, 1993

Dieser Fall ist ähnlich, nur ist die Person jünger.

05/18: AML, 47XX + FLT3 ITD (0.51) WT1, 06/18 erster Zyklus Chemotherapie → komplette Remission, 08/18 zweiter Zyklus; 11/18 Rückfall, 135% Blasten, Allo HCT MUD CyBu + ATG.

01/19 erhält die Patientin Sorafenib nach Transplantation. Prof. Passweg bemerkt dazu, dass Sorafenib ein «dreckiger» TKI ist → Lebertoxizität. Die Patientin konnte Sorafenib nicht ertragen. Darauf 06/19 Midostaurin. 07/19 hämatologischer Rückfall. Wiederum Sorafenib plus Azacytidin 08/19. 09/19 Cladribine, Cytarabine Idarubicin (CLA-Ida). 11/19 zweite Allo-HCT FluBu4, aber ohne ATG. Transplantation mit erhöhtem GvHD.

Darauf Gilteritinib-Erhaltungstherapie. Die Patientin ist seit 2 Jahren in Langzeitremission.

Schlussbemerkungen der beiden Experten

Prof. Passweg: Das Label für Gilteritinib ist refraktäre AML. Die Patienten litten alle an refraktärer AML. Die Fälle waren stets im Kontext mit Transplantation und mit vorgängigem Versagen anderer TKIs. Das ist die Komplexität der Therapielandschaft und die Komplexität vor der wir stehen, um die Patienten, wenn immer möglich, in Remission zu behalten.

Prof. Pabst: Der zweite Patient ist ein gutes Beispiel dafür, dass es sinnvoll ist, eine molekulare Analyse auch bei einem Rückfall durchzuführen, weil diese möglicherweise neue Therapieziele offenbart.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Satellitensymposium Astellas «mHSPC, treatments and patients – practical clinical tumor board led guidance based on current evidence in an evolving therapeutic landscape», SOHC 19.11.2021

Literatur:

1. Perl AE et al. Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *N Engl J Med* 2019; 381:1728-174
2. Perl AE et al. Clinical outcomes in patients with relapsed/refractory acute myeloid leukemia treated with gilteritinib who received prior midostaurin or sorafenib. Paper presented at: Annual Meeting of the Society of Hematologic Oncology (SOHO); September 8-11, 2021. Abstract AML-091.



**ZEIT FÜR
NEUE TRÄUME**

LYNPARZA[®] + Bevacizumab¹

>3 Jahre PFS^{*2}
**für Patientinnen mit HRD +
Ovarialkarzinom**

* bei Frauen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem HRD-positivem Ovarialkarzinom.^{1,2} PFS: Progressionsfreies Überleben, HRD: Homologe Rekombinationsdefizienz.

Referenzen: 1. Fachinformation LYNPARZA[®] auf www.swissmedinfo.ch, Stand der Information: September 2020. 2. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2019;381:2416–2428. 3. Spezialitätenliste, www.spzialitaetenliste.ch.

LYNPARZA[®]: Z: Olaparibum; Filmtabletten zu 100 mg und 150 mg; Liste A. I: Zur Erhaltungstherapie (Monotherapie) bei Patientinnen mit BRCA-mutiertem fortgeschrittenem, high-grade serösem Ovarialkarzinom im Anschluss an eine (neo)adjuvante platinhaltige Erstlinien-Chemotherapie bei Vorliegen einer kompletten oder partiellen Remission. Zur Erhaltungstherapie (Monotherapie) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, platin-sensitivem rezidiviertem high-grade serösem Ovarialkarzinom im Anschluss an eine platinhaltige Chemotherapie bei Vorliegen einer kompletten oder partiellen Remission. Zur Erhaltungstherapie, in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO Stadium III und IV) high-grade serösem Ovarialkarzinom bei Vorliegen einer kompletten oder partiellen Remission im Anschluss an eine mit Bevacizumab kombinierte Platin-taxan-haltige Erstlinien-Chemotherapie und deren Ovarialkarzinom eine BRCA-Mutation oder eine andere homologe Rekombinationsdefizienz (HRD) mit genomischer Instabilität aufweist. Zur Monotherapie bei Patientinnen mit metastasiertem HER2-negativem Mammakarzinom mit gBRCA-Mutation, die zuvor mit Anthrazyklin und Taxan behandelt wurden. Zur Erhaltungstherapie (Monotherapie) bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas mit gBRCA-Mutation. Zur Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA Mutation (Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit einem New Hormonal Agent fortgeschritten ist. D: 300 mg zweimal täglich. Dosisanpassung auf 250 mg bzw. 200 mg zweimal täglich möglich. LYNPARZA[®] Filmtabletten dürfen nicht Milligramm per Milligramm durch LYNPARZA[®] Kapseln ausgetauscht werden. In Kombination mit Bevacizumab beträgt die Dosierung von Bevacizumab 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle drei Wochen für eine maximale Dauer von 15 Monaten. KI: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. Schwangerschaft und Stillzeit. V: Hämatologische Toxizität. Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloide Leukämie. Pneumonitis. Lungenentzündung. Lungenembolie. Interaktionen mit starken oder moderaten CYP3A-Modulatoren. IA: Antineoplastische Substanzen. Starke und moderate CYP3A-Modulatoren. Substrate von CYP3A und Transportproteinen. UAW: Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Fatigue, Kopfschmerzen, Dysgeusie, verminderter Appetit, Schwindel, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Husten, Dyspnoe. Häufig: Lymphozytopenie, Rash, Anstieg des Kreatininspiegels, Schmerzen im Oberbauch, Stomatitis, Lungenembolie, periphere Ödeme, Myelodysplastisches Syndrom (MDS)/akute myeloide Leukämie (AML). Gelegentlich, selten, sehr selten: siehe www.swissmedinfo.ch. **Stand der Information:** Juni 2021. **Weitere Informationen:** www.swissmedinfo.ch oder AstraZeneca AG, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar. www.astrazeneca.ch.

Kopien der Studienpublikationen können bei Bedarf unter der unten angegebenen Adresse angefordert werden.

Oncosuisse Session

Gebärmutterhalsvorsorge

Oncosuisse ist der Verband der Krebsorganisationen in der Schweiz. Im Oncosuisse Board sind die Krebsforschung Schweiz (KFS), die Krebsliga Schweiz (KLS), das National Institute for Cancer Epidemiology and Registration (NICER), die Onkologiepflege Schweiz (OPS), die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK), die Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO), die Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie (SGH) und die Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe (SPOG).

Das Hauptprojekt von Oncosuisse ist das Oncosuisse Forum, eine Netzwerkstruktur, die alle Schweizer Akteure der Krebsbehandlung zusammenbringt, wie Frau **Sibylle Meyer-Soltys**, Oncosuisse Bern, die durch den Anlass führte, berichtete. Das Oncosuisse Forum ist die Nachfolgeorganisation der ehemaligen Nationalen Strategie gegen Krebs.



S. Meyer-Soltys

Empfehlungen zum Gebärmutterhalscreening – wie weiter?

Das Thema der Session war der Prävention und Früherkennung gewidmet. Experten äusserten sich zu den Empfehlungen des Expertengremiums Früherkennung, zur Perspektive der Gynäkologie, zur Sicht der Patientinnen, zum Screeningprogramm und zur Antragsstellung an das BAG.

Das Cancer Screening Committee

Als erstes stellte **Prof. Dr. Marcel Zwahlen**, Bern, das Cancer Screening Committee vor, das aus unabhängigen, interdisziplinären Experten besteht, die sich mit Fragen des Krebscreenings befassen. Das Komitee bereitet wissenschaftlich basierte, ausgewogene Empfehlungen vor. 2018 wurde es als Pilotprojekt im Rahmen der nationalen Strategie gegen Krebs (NSK) etabliert. Der Treuhandausschuss besteht aus Oncosuisse, FOPH, GDK/CDS, Public Health Schweiz. Das Büro ist in der Schweizer Krebsliga.



Prof. M. Zwahlen

Mitglieder sind: Prof Dr. Marcel Zwahlen, ISPM, Universität Bern, Präsident, Prof. Dr. med. Thomas Agoritsas, Interne Medizin und Klinische Epidemiologie, HUG, Prof. Dr. med. Stefan Aebi, Chefarzt Medizinische Onkologie, Kantonsspital Luzern, Prof. Dr. med. Reto Auer, BIHAM, Universität Bern, Dr. med. Reto Guetg, unabhängiger medizinischer Berater, Bern, Dr. med. Jacques Fracheboud, emeritiert, Erasmus Universität Medizinisches Zentrum, Rotterdam, Prof. Dr. med. Matthias Schwenkglens, Institut für Pharmazeutische Medizin, Basel, EBPI, Prof. Dr. med. Samia Hurst-Majno, Institut für Ethik, Geschichte und Geisteswissenschaften, Genf, lic. iur. Michelle Salathé, Medizin-Ethik-Recht, Basel, David U. Haerry, Vorsitzender Positiver Rat, Eur. Akademie für Patienten (EUROPATI), Zürich.

Die Funktionsweise des Krebs-Screening-Komitees ist ähnlich wie bei den Health Technology Assessment (HTA)-Abklärungen: Identifikation und Auswahl der Themen → Umfang → Bewertung → Begutachtung → Kommunikation der Empfehlungen. Im Jahre 2019 wurden zwei Themen angepackt: Welche Abklärung des Abstrichs für das Gebärmutterhalscreening soll man durchführen? Das zweite Thema war das Lungenkrebscreening.

Die Frage beim Gebärmutterhalscreening war nicht ob man dies tun soll, sondern ob man umstellen soll – nämlich von der gängigen zytologischen Abklärung auf den High-Risk HPV PCR-Test, der auch Vorstufen des Ovarialkarzinoms erfasst.

Es werden jährlich etwa 360 Frauen neu auf Gebärmutterhalskrebs diagnostiziert. Es gibt also kein «high burden of disease», wie der Referent feststellte. Die Untersuchungen sollten sich auf 20- bis 70-jährige Frauen beschränken. Die Intervention umfasste den Vergleich zwischen HPV mit Zytologie-basierter Triage und HPV-Test in Kombination mit Zytologie (Ko-Test, was wahrscheinlich übertrieben ist). Die Outcomes waren Patienten-relevante Ergebnisse in Bezug auf den Nutzen und Schaden (als Mortalität, Inzidenz von Vorläuferläsionen und Gebärmutterhalskrebs, psychologische Schäden und unerwünschte Behandlungseffekte).

Evidenzlage: Die Studien sind heterogen in Bezug auf Screening-Strategien und Screening-Populationen. Es gab konsistente Evidenz für die Kosteneffizienz des HPV-Screenings im Vergleich zum Zytologie-basierten Screening. Mit HPV-Screening findet man mehr Vorläuferzellen. Es gab aber keine Hinweise auf das optimale Screening-Intervall und das Alter der Patientinnen.

Empfehlungen (publiziert am 11. August 2021).

Zielgruppe:

Frauen, nicht-binäre Personen und Transgender Männer mit Gebärmutterhals im Alter von 21-70 Jahren.

Empfehlungen des Komitees zu den Zielgruppen

Für Personen im Alter von 30 bis 70 Jahren

- 1) Abstrich vom Gebärmutterhals und HPV-Test, gegebenenfalls gefolgt von einer zytologischen Untersuchung (GRADE: Schwache Empfehlung) Primärer HPV-Test ist effektiver als zytologische Untersuchung und ist kosteneffektiv. Keine eindeutigen Daten über die bevorzugte Screening-Methode in den Zielgruppen

Personen im Alter von 21-29 Jahren:

- 2) Abstrich vom Gebärmutterhals und zytologische Untersuchung (starke Empfehlung). In dieser Altersgruppe sind HPV-Infektionen sehr häufig und die Probleme klären sich in den meisten Fällen von selbst.

Empfehlungen des Komitees zum Screening-Intervall

- 3) Screening-Intervall von 3 Jahren statt einem Jahr (GRADE: Starke Empfehlung): Keine Indikation für einen Vorteil von jährlichem Screening. Längere Intervalle reduzieren die Inkonvenienz des Screenings und sind kosteneffektiver.

4) Screening-Intervalle von 5 Jahren anstatt 3 Jahren (GRADE: Schwache Empfehlung): Die verfügbaren Daten zeigen keine substanziellen Unterschiede zwischen Intervallen von 3 und 5 Jahren. Die Präferenzen der Zielgruppen sind unklar, derzeit oft noch jährliches Screening.

Empfehlungen des Erstattungsausschusses

Erstattung des HPV-Tests als Screening-Test durch die gesetzliche Krankenkasse (GRADE: Starke Empfehlung). Die Deckung der Kosten ist eine Voraussetzung für die Gewährleistung des Zugangs zu Vorsorgeuntersuchungen im Sinne der Zugangsgerechtigkeit. Der HPV-Test ist heute mit 180 Franken signifikant teurer als in benachbarten Ländern.

Ethische, gesetzliche und soziale Überlegungen zur Umsetzung:

Information und Erreichbarkeit der Zielgruppen, gemeinsame Entscheidungsfindung, organisiertes Screening-Programm, selbstständige Probensammlung.

Fazit

Der HPV-Test detektiert Gebärmutterkrebs sensitiver und spezifischer (Vorstufen).

Das Expertengremium empfiehlt den Test ab dem Alter von 30 Jahren.

Das Screening-Intervall sollte mindestens 3 Jahre betragen.

Der Test ist kosteneffektiv

Bedeutung der Empfehlungen für Gynäkologen/ Hausärzte, Onkologen und Schweizer Screening

Was haben Lara Gut-Behrami und Hussein Bolt mit unserem Thema zu tun? Sie sind beide exzellent in ihrer Sportart und sie



Prof. M. D. Mueller

müssen viel, viel mehr trainieren, um ein wenig besser zu werden. Das gleiche Problem haben wir, wenn wir von Krebsvorsorgeuntersuchung in der Schweiz sprechen, so **Prof. Dr. Michael D. Mueller**, Bern. Er stellte fest, dass er und sein Vorredner Zwahlen unterschiedliche Zahlen haben.

Der Referent wies auf die grossen Unterschiede in der Prävalenz weltweit hin, wobei er spasshalber ergänzte, dass wenige Buchstaben eine unterschiedliche

Inzidenz ergeben können, so bei Swaziland und Switserland:

Die höchste HPV-Inzidenz hat Swaziland mit 75.3 neuen Fällen/100 000 Frauen pro Jahr gegenüber Switserland mit 4.7/100 000 Frauen pro Jahr. Wenn wir die Schweiz mit anderen europäischen Ländern vergleichen, sehen wir ebenfalls grosse Unterschiede, beispielsweise im Vergleich zu Dänemark mit über 12 neuen Fällen pro 100 000 pro Jahr.

Smarter Medicine: Vorschlag QSK für 7 «Don'ts» in Gynäkologie und Geburtshilfe (Initiative «choosing wisely»)

Die SGGG empfiehlt folgende sieben Interventionen in der Gynäkologie und Geburtshilfe zu vermeiden:

1. Keine routinemässige Antibiotikagabe bei unkomplizierter Blasenentzündung (siehe Expertenbrief Nr. 58)
2. Kein jährlicher zytologischer Abstrich bei Frauen (siehe Expertenbrief SGGG Nr. 50) ohne erhöhtes Risiko.

3. Kein generelles Screening auf Toxoplasmose und Zytomegalievirus in der Schwangerschaft (Expertenbriefe SGGG Nr. 47 und Nr. 31).

4. Keine routinemässigen Hormonabklärungen bei menopausalen Beschwerden (siehe Expertenbrief SGGG Nr. 42)

5. Keine unbegründete Behandlung von Myomen oder Gebärmutterentfernung wegen Myomen (siehe SOGC CKINICAL PRACTICE Guidelines Nr. 318)

6. Keine routinemässige Episiotomie bei der Spontangeburt (NICE Guideline: Intrapartum care for healthy women and babies, <http://nice.org.uk/guidance/cg190>)

7. Keine operative Entfernung harmloser Ovarialzysten ohne akute Beschwerden (siehe IOTA-Kriterien, <https://www.iotagroup.org>).

Expertenbrief Nr. 50 der SGGG (2.2018)

Ziel: Überbehandlung leichtgradiger Zellveränderungen (v.a. bei jungen Frauen) zu reduzieren und Bemühungen hauptsächlich auf Läsionen mittelschweren und schweren Grades zu fokussieren.

Empfehlungen für alle Frauen, unabhängig von ihrem HPV-Impfstatus.

Empfehlungen = Konsens

Beginn der Vorsorgeuntersuchungen im Alter von 21 Jahren (<21 Jahre keine Vorsorgeuntersuchung, unabhängig vom Beginn der sexuellen Aktivität oder anderer Risikofaktoren)

Ende der Vorsorgeuntersuchungen mit 70 Jahren (wenn 3 unauffällige Zytologien innerhalb der letzten 10 Jahre oder 2 negative HPV-Tests innerhalb der letzten 3 Jahre vorliegen beziehungsweise bisher noch nie eine höhergradige HPV-assoziierte anogenitale Läsion vorlag.

Wenn eine solche anamnestic vorlag, sollte das Screening auch über das 70. Lebensjahr hinaus fortgeführt werden.

30.-70. Lebensjahr

Zytologischer Abstrich oder HPV-Test (nicht übernommen von der Grundversicherung) alle 3 Jahre

Ab dem 70. Altersjahr werden Vorsorgeuntersuchungen eingestellt, sofern die genannten Kriterien erfüllt sind.

«Sonderfälle»:

- St. nach Hysterektomie (gutartige Indikation): Screening vor dem 70. Lebensjahr eingestellt, sofern letzter Abstrich normal.
- Im Zweifelsfall oder bei Risikoverhalten wird Screening fortgesetzt
- Bei Immunsupprimierten sollte die Untersuchung im ersten Jahr zweimal vorgenommen werden, dann, bei normalem Abstrich, nur noch einmal pro Jahr.

Vorteile eines HPV-Tests in der Vorsorgeuntersuchung des Zervixkarzinoms

Die Effizienz des HPV-Tests ist jener des PAP-Tests überlegen.

Ein HPV-Test erkennt mehr als 90% der hochgradigen Dysplasien.

Die relative Sensitivität ist 25% höher als diejenige des PAP-Tests alleine.

Grösserer Schutz → Verlängerung der Intervalle auf 5 bis 10 Jahre zwischen 2 Screeningtests.

Bessere Identifizierung von In-situ- und invasiven Adenokarzinomen (zunehmende Inzidenz).

Möglichkeit der Selbstentnahme (Risikopatienten oder sozial benachteiligte Frauen).

Einfluss der HPV-Impfung auf den Prädiktivwert eines Screeningtests (abhängig von der Prävalenz einer Erkrankung, bei einer geimpften Population sinkt der prädiktive Wert der Zytologie von 56-70% auf 10-20%. Der HPV-Test ist von dieser Abnahme weniger betroffen).

Der Name des verwendeten HPV-Tests muss immer auf dem Formular der Testresultate erwähnt werden.

Validierte HPV-Tests in der Schweiz:

Cobas Taqman 4800 HPV (Roche Diagnostics), Abbott RT High-risk HPV Test, APTIMA HPV Assay (Hologic), Seegen Anyplex II HR, Cervista TM HPV HR und zusätzlich Genfind TM DNA Extraction Kit (Hologic), Digene Hybrid Capture 2 High-Risk HPV DNA Test (QIAGEN Gaithersburg, Inc), BD Onclarity HPV Test, Papillocheck HPV Test, Cepheid Xpert HP.

Ein Co-Testing (Zytologie+ HPV-Test gleichzeitig) wird nicht empfohlen (die Sensitivität des Co-Testings ist nur leicht höher als diejenige des HPV-Tests alleine, aber die Spezifität ist deutlich niedriger → dreimal mehr Kolposkopien).

Fazit

- Die Empfehlungen des Krebs-Screening Komitees zu den Screening-Strategien für das Zervixkarzinom entsprechen mehr oder weniger den im Expertenbrief Nr. 50 der SGGG formulierten.
- Das HPV-Screening wird das zytologische Screening ablösen, aber es bleiben immer noch viele Fragen offen.
- Ein organisiertes Screening anstelle eines opportunistischen Screenings ist empfohlen.
- Gynäkologische Kontrolle bedeutet nicht jährliches Zervixkarzinom-Screening.
- Wir müssen die Impfrate verbessern.

Bedeutung der Empfehlungen des Expertengremiums für die KonsumentInnen/ PatientInnen

Der Fokus der Krebsliga in Bezug auf Screenings ist: Die Zielbevölkerung wird erreicht und es besteht ein chancengerechter flächendeckender Zugang. Gute und ausgewogene Information/Kommunikation, Qualität, Kostenübernahme, Koordinierte Strategie/einheitliche Preise, stellt Frau **Mirjam Weber**, Leiterin Beratung, Angebote & Bildung, Krebsliga Schweiz, fest. Sie weist auf die Empfehlungen des Expertengremiums hin und betont die Wirksamkeit, die internationale Praxis und die Möglichkeit für Selbsttest des HPV-Screeningtests. Sie erwähnt, dass das Screening-Intervall so viel wie nötig – so wenig wie möglich sein sollte und erinnert an die Bedeutung von Information/Kommunikation und die Gesundheitsausgaben.

Die Herausforderungen sind Information/Kommunikation, einheitlicher Zugang, Kostenübernahme (wenn möglich inkl. Franchisebefreiung), die Tarif-Kosten und die Organisation des Screenings.



Mirjam Weber

Fazit

- Die Umsetzung der Empfehlungen wäre für die Zielgruppen eine Verbesserung.
- Der HPV-Test sollte für Personen über 30 Jahre als Screening-Test zur Verfügung stehen und zwar chancengerecht, zeitnah und flächendeckend.
- Eine Einbettung in eine Gesamtstrategie zu HPV wäre anzustreben
- Engagement der Krebsliga

Was ist die HPV-Allianz Schweiz?

Initiative des Schweizerischen Konsumentenforums mit dem Ziel einer langfristigen Eliminierung von HPV-bedingten Krebserkrankungen.

Orientierung an den WHO-Zielen 90-70-90:

90% Durchimpfungsrate der Mädchen bis 15 Jahre, 70% aller Frauen zwischen 35 und 45 Jahren werden mindestens einmal mit einem HPV-Test oder einem PAP-Abstrich untersucht und 90% aller Gebärmutterhalstumore oder deren Vorstufen werden behandelt, respektive ärztlich versorgt.

Empfehlungen der Expertenkommission zum Gebärmutterhals-Screening – wie weiter?

Aus der Sicht von Swiss Cancer Screening äusserte sich **Dr. Philipp Groux**, Geschäftsführer SCS a.i., zur Krebsfrüherkennung und der Situation in der Schweiz.



Dr. P. Groux

- In der Schweiz gibt es organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme für Brust- und Darmkrebs.
- Kantonale Organisation, respektive kantonale Aufträge
- Administrative Kosten finanziert durch die Kantone
- Untersuchungskosten gedeckt durch Grundversicherung (Franchise-befreit).

Organisation

Koordinationszentrum

Finanziert durch Kantone. Zuständig für administrative Aufgaben (Koordination Programmablauf, Einladungsprozess, Datenerfassung, Information der Bevölkerung, Evaluationen & Statistiken...). Schliesst Verträge mit Leistungserbringern ab (Ärzte, Labors, Apotheker...). Leistungserbringer rechnen ihre Leistungen via Grundversicherung ab.

Unabhängige Non Profit Organisation (NPO) 2008 als Verband gegründet. Mitglieder sind alle bestehenden, organisierten Programme zur Krebsfrüherkennung, finanziert primär durch Mitgliederbeiträge der Programme.

Aufgaben: Nationale (kosten-)effiziente und harmonisierte Koordination der Programme. Stellt Workflow-Managementtool zur Verfügung, führt nationales Monitoring durch, unterstützt bestehende und sich im Aufbau befindende Programme nach Bedarf, Verbindung auf nationaler Ebene zu Politik, Behörden, Akademie und Organisationen sowie internationale Organisationen.

Der Aufbau neuer Programme gliedert sich nach kantonalem Auftrag → Implementierung → operative Phase.

Der Referent zeigt am Beispiel Darmkrebs die kontinuierliche Verbesserung: Herbst 2016 Start des ersten Darmkrebs-Screeningprogramms eines Mitglieds, Herbst 2021: sechs weitere Programme in 7 Kantonen sind aktiv, ein Programm startet Ende Jahr mit Einladungen, 3 Programme sind am Ende der Implementierungsphase, ein Programm am Beginn der Implementierungsphase.

Gebärmutterhalskrebs? Swiss Cancer Screening.

Am Anfang braucht es einen politischen Willen für ein organisiertes Programm. Sobald ein Kanton diesen Willen äussert, kann Swiss Cancer Screening aktiv werden. Die Erfahrung ist da, sowohl auf nationaler wie kantonaler Ebene. Die Methoden und Tools sind vorhanden. Es braucht Zeit und Ressourcen.

Prozess zur Aufnahme einer neuen Früherkennungsleistung in die obligatorische Krankenversicherung

Zum rechtlichen Rahmen und der aktuellen Situation und zum Aufnahmeprozess einer neuen Früherkennungsleistung in die obligatorische Krankenversicherung und der Franchisenerleichterung äusserte sich Frau **Dr. med. Claudia Scheuter**, Co-Leiterin Sektion Medizinische Leistungen BAG.



Dr. C. Scheuter

Die obligatorische Krankenversicherung übernimmt die Kosten für bestimmte Untersuchungen zur frühzeitigen Erkennung von Krankheiten, sowie vorsorgliche Massnahmen zugunsten von Versicherten, die in erhöhtem Masse gefährdet sind. Die Untersuchungen werden von einem Arzt oder einer Ärztin durchgeführt oder angeordnet (Art. 26 KVG). Im Artikel 12d Buchstabe d KLV steht allerdings «Ausgenommen von der Kostenübernahme ist der Nachweis des Humanen Papilloma Virus beim Cervix-Screening».

Verfahrensablauf

Assessment: Informationssynthese

- Antrag + Review oder HTA-Bericht
 - Transparent, nachvollziehbar
- Appraisal: Empfehlung
 - Bewertung der WZW-Kriterien und Empfehlung durch Eidg. Kommission für allgemeine Leistungen und Grundsatzfragen (ELGK)
- Decision: Entscheid
 - Verordnungsanpassung durch Eidg. Departement des Innern (EDI).

Erwartungen an einen Antrag

Der Antrag liefert die Grundlagen für die WZW-Beurteilung.

Wirksamkeit: Mit dem HTA-Bericht weitgehend erfüllt.

Zweckmässigkeit: Wie soll das Screening durchgeführt werden? Welches Intervall?, Welcher Test? Mit / ohne Zytologie-Triage etc., Qualitätssicherung (Dieser Punkt beruht auf dem Konsens der Stakeholder).

Wirtschaftlichkeit: Zu erwartende Menge (Schätzungen abhängig vom Screeningmodell).

Gesetzlicher Rahmen für Franchisenerleichterung

Das KVG sieht in Artikel 64 6 Buchstabe d die Möglichkeit vor, Leistungen im Rahmen von nationalen oder kantonalen Präventionsprogrammen von der Franchise zu befreien. Voraussetzungen sind u.a. Mandatierung durch Kantone (oder Bund), definierte Zielgruppe, definierte Prozesse, Qualitätssicherung, Mehrnutzen durch die Franchisenerleichterung belegt.

Die Referentin betont, dass das BAG keine Präventionsprogramme einleiten kann, da das Präventionsgesetz seinerzeit abgelehnt wurde. Es kann lediglich im Rahmen des Epidemiegesetzes Erlasse verfügen.

▼ Prof. Dr.Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Oncosuisse Session «Recommendations on screening strategies for cervical cancer: HPV testing compared to cytology», SOHC 19.11.2021



TECENTRIQ. DEM LEBEN VERBUNDEN.¹

In folgenden Indikationen zugelassen¹

NEU:
KASSENZULÄSSIG OHNE
KOSTENGUTSPRACHE^{1,2,*}

ES-SCLC



NEU!

ZUGELASSEN¹

HCC



NEU!

ZUGELASSEN¹

TNBC



ZUGELASSEN¹

Melanom



NEU!

ZUGELASSEN¹

mUC



ZUGELASSEN¹

1L NSCLC



KASSENZULÄSSIG²

2L NSCLC



ES-SCLC = Fortgeschrittenes kleinzelliges Lungenkarzinom, HCC = Hepatozelluläres Karzinom, mUC = Metastasiertes Urothelkarzinom, NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, TNBC = Triple negatives Mammakarzinom.

Referenzen: 1. Fachinformation von Tecentriq® unter www.swissmedicinfo.ch. 2. Spezialitätenliste verfügbar unter www.spezialitätenliste.ch.

*Die Tecentriq® Kombinationstherapie ist ab sofort kassenzulässig ohne vorgängige Kostengutsprache für die Behandlung des fortgeschrittenen kleinzelligen Lungenkarzinoms (ES-SCLC) bei erfüllter Limitation. Bitte beachten Sie: Der Versicherer ist in jedem Fall über den Therapiestart zu informieren.

Tecentriq® (Atezolizumab). **I: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC):** Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorausgegangener Chemotherapie. In Kombination mit Nab-Paclitaxel (unabhängig vom PD-L1 Status) oder mit Paclitaxel (PD-L1 \geq 1%) und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit metastasiertem, nicht-platteneitheliales NSCLC ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumoraberrationen. **Urothelkarzinom (UC):** Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorausgegangener Platin-basierter Chemotherapie. **Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC):** Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kleinzelligem Lungenkarzinom (ES-SCLC) in der Erstlinientherapie in Kombination mit Carboplatin und Etoposid. **Triple-negatives Mammakarzinom (TNBC):** In Kombination mit Nab-Paclitaxel zur Behandlung von Patientinnen mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumore eine PD-L1-Expression \geq 1% aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie oder zielgerichtete Therapie wegen ihrer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten haben. Tecentriq® soll nicht in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC angewendet werden. **Melanom:** In Kombination mit Cobimetinib und Vemurafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten oder nicht resezierbaren Melanom, das positiv auf eine BRAF-V600E-Mutation getestet wurde. **Hepatozelluläres Karzinom (HCC):** In Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die keine vorgängige systemische Therapie erhalten haben. **D: NSCLC, UC, SCLC, HCC:** 1200 mg Tecentriq® i.v. alle 3 Wochen bis zum Verlust des klinischen Nutzens oder bis zum Auftreten einer nicht behandelbaren Toxizität. **TNBC, Melanom:** 840 mg Tecentriq® i.v. alle 2 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptablen Toxizität. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Atezolizumab oder einem der Hilfsstoffe. **VM:** Tecentriq® wird mit Infektionen und immunvermittelten unerwünschten Wirkungen in Verbindung gebracht. Immunvermittelte unerwünschte Wirkungen, darunter auch tödlich verlaufende Fälle, wurden in Lunge, Leber, im Verdauungstrakt, endokrinen System, in der Haut, im Nervensystem, im Herz, in den Nieren, in der Skelettmuskulatur und in anderen Organsystemen beobachtet. Spezifische Richtlinien zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen, sowie weitere Warnhinweise, sind in der Fachinformation beschrieben. Bei Patienten mit HCC unter Behandlung mit Tecentriq® in Kombination mit Bevacizumab sollte vor Beginn der Therapie ein Screening auf Ösophagusvarizen gemacht werden. **UW:** Lungen- und Harnwegsinfektionen, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie, Überempfindlichkeit, Hypothyreose, Hyperthyreose, verminderter Appetit, Hypomagnesiämie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Schwindel, Dysgeusie, Synkope, Hypertonie, Hypotonie, Husten, Dyspnoe, Hypoxie, nasale Kongestion, Pneumonitis, Nasopharyngitis, Dysphonie, Nausea, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, Bauchschmerzen, Kolitis, Dysphagie, Oropharyngeale Schmerzen, Stomatitis, Pankreatitis, Hepatitis-abnormale Laborwerte, ALT erhöht, AST erhöht, Hepatitis, Hautausschlag, Alopezie, Pruritus, muskuloskeletale Schmerzen, Arthralgie, Rückenschmerzen, Proteinurie, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Fatigue, Pyrexie, Asthenie, periphere Ödeme, Schüttelfrost, grippeartige Erkrankung, infusionsbedingte Reaktionen. **IA:** Mit Atezolizumab wurden keine formalen pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionsstudien durchgeführt. **P:** 1 Durchstechflasche mit 14/20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 840/1200 mg Atezolizumab. Verkaufskategorie A. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der publizierten Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. **Stand:** Juli 2021.

08/2021 M-CH-00001392



Roche Pharma (Schweiz) AG
4052 Basel

TECENTRIQ®
atezolizumab



Metastasierendes Urothelkarzinom

Fortschritte in der Behandlung

Nach Monaten, in denen keine Tagung in grösserem Umfang möglich war und man sich stattdessen mit digitalen Treffen behelfen musste, konnte der Kongress 2021 von Swiss Oncology and Hematology (SOHC) als Live-Konferenz im Convention Centre im Cercle am Flughafen Zürich stattfinden.

Das metastasierende Urothelkarzinom

In einem Satellitensymposium von Astellas Pharma unter dem Vorsitz von **PD Dr. med. Ricard Cathomas**, Chur, besprach **Prof. Dr. med. Jens Bedke**, der online aus Tübingen zugeschaltet war, die



PD Dr. R. Cathomas

Entwicklung der Behandlungen des metastasierten Urothelkarzinoms.

In den letzten Jahren hatten wir eine grosse Menge von Änderungen in der Therapie des Urothelkarzinoms, stellte Prof. Sven Bedke, Tübingen fest.

Er präsentierte zunächst die neuen EAU-Richtlinien zum fortgeschrittenen metastasierten Urothelkarzinom. Diese empfehlen bei Patienten, die für eine Platintherapie

wählbar sind als Erstlinientherapie

- Cisplatin bei PS 0-1 und GFR >50-60ml/min
 - Cisplatin/Gemcitabin oder DD-MVAC 4-6 Zyklen
- Carboplatin bei PS 2 oder GFR 3-60ml/min
 - Carboplatin/Gemcitabin 4-6 Zyklen

In einigen Ländern gibt es die Möglichkeit von Checkpointinhibitoren für eine Population, bei der Cisplatin keine Wahl ist. Kürzlich



Prof. Dr. S. Bedke

wurde In der Erhaltungsstrategie Avelumab, ein anti- PD L-1-Antikörper für stabile Krankheit nach partiellem Ansprechen und kompletter Remission unter Chemotherapie eingeführt. Im klassischen Setting haben wir die Checkpointinhibitoren Pembrolizumab und Nivolumab, die seit langer Zeit eingeführt sind. Es bleibt aber die offene Frage, was zu tun ist nach Progression der Chemotherapie und nach Progression der Checkpointinhibitoren in späteren Therapielinien. Es gibt die letzte Entwicklung von FGR-Inhibitoren.

Das Antikörper-Medikament-Konjugat Enfortumab Vedotin

Enfortumab Vedotin, ein gegen Nectin-4 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, besteht aus einem vollständig humanen

monoklonalen Antikörper, der spezifisch für Nectin-4 ist, und Monomethyl-Auristatin E, einem Wirkstoff, der die Mikrotubuli-Bildung unterbricht).

Nach Internalisierung setzt dieses Protein Momomethyl Auristatin E frei, was zu einem Zellzyklus-Stillstand und apoptotischen Zelltod führt.

Verbesserte Gesamtüberlebenszeit und progressionsfreies Überleben

In einer kürzlich im New Engl J Med veröffentlichten Studie konnten Powles und Mitarbeiter zeigen (1), dass Enfortumab Vedotin das Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zur Standard Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastatischem Urothelkarzinom, die vorgängig eine Platin-basierte Therapie und einen PD-1- oder PD-L1-Inhibitor erhalten hatten, signifikant verlängerte (Abb. 1). Insgesamt wurden 608 Patienten randomisiert; 301 wurden für die Behandlung mit Enfortumab Vedotin und 307 für die Chemotherapie ausgewählt. Bis zum 15. Juli 2020 waren insgesamt 301 Todesfälle zu verzeichnen (134 in der Enfortumab-Vedotin-Gruppe und 167 in der Chemotherapie-Gruppe). Bei der vordefinierten Zwischenanalyse betrug der Median der Nachbeobachtungszeit 11,1 Monate. Die Gesamtüberlebenszeit war in der Enfortumab-Vedotin-Gruppe länger als in der Chemotherapie-Gruppe (mediane Gesamtüberlebenszeit 12,88 vs. 8,97 Monate; Hazard Ratio für Tod 0,70; 95% CI, 0,56 bis 0,89; P = 0,001). Auch das progressionsfreie Überleben war in der Enfortumab-Vedotin-Gruppe länger als in der Chemotherapie-Gruppe (medianes progressionsfreies Überleben 5,55 vs. 3,71 Monate; Hazard Ratio für Progression oder Tod 0,62; 95% CI, 0,51 bis 0,75; P<0,001). Der Forest-Plot über verschiedene Subgruppen zeigte einen Nutzen bei allen Subgruppen, auch bei einer schwer behandelbaren Population wie Patienten mit Lebermetastasen.

Objektive Ansprechraten und Lebensqualität

Die objektive Ansprechraten betrug in der Enfortumab-Vedotin-Gruppe (EV) 40,6% (PR = 35,8%, CR = 4,8%) gegenüber 17,9% (PR=15,2%, CR=2,7%) in der Chemotherapie-Gruppe. Die Krankheitskontrollrate (DCR) war 71,9% in der EV-Gruppe und 53,4% in der Chemotherapie-Gruppe. Die Lebensqualität wurde ebenfalls signifikant verbessert. Bestätigte Verbesserungen der Lebensqualität: Schmerz 51,8% vs 28,8%, Fatigue 34,5% vs. 16,7%, Rollenfunktion 36,3% vs. 20,1%, körperliche Funktionsfähigkeit 29,5% vs 16,1%, Dyspnoe 38,4% vs. 21,5%, emotionale Funktionsfähigkeit 40,3% vs. 24,3%, soziale Funktionsfähigkeit 43,1% vs 28,5%,

kognitive Funktionsfähigkeit 43,4 % versus 28,5%, Konstipation 55,4 % versus 40,2 % und Gesundheitsstatus 29,6 % vs. 20,0 %.

Unerwünschte Nebenwirkungen

Die Häufigkeit behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen ähnlich (93,9 % in der Enfortumab-Vedotin-Gruppe und 91,8 % in der Chemotherapie-Gruppe); die Häufigkeit von Ereignissen des Grades 3 oder höher war in beiden Gruppen ebenfalls ähnlich (51,4 % bzw. 49,8 %).

Die periphere sensorische Neuropathie war die häufigste behandlungsbedingte Nebenwirkung, die in der Enfortumab-Vedotin-Gruppe zu einer Dosisreduktion (7,1 %), einer Unterbrechung der Behandlung (15,5 %) oder zum Abbruch der Behandlung (2,4 %) führte.

Zu den behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen des Grades 3 oder höher, die bei mindestens 5 % der Patienten auftraten, gehörten makulopapulöser Hautausschlag (7,4 %), Müdigkeit (6,4 %) und verringerte Neutrophilenzahl (6,1 %) in der Enfortumab-Vedotin-Gruppe und verringerte Neutrophilenzahl (13,4 %), Anämie (7,6 %), verringerte Anzahl weisser Blutkörperchen (6,9 %), Neutropenie (6,2 %) und febrile Neutropenie (5,5 %) in der Chemotherapie-Gruppe. Insgesamt war die immunologische Toxizität von Enfortumab Vedotin geringer im Vergleich zur Chemotherapie. Vom Prüfarzt beurteilte behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten, traten bei 7 Patienten (2,4 %) in der Enfortumab-Vedotin-Gruppe (Multiorgan-Dysfunktion-Syndrom [bei 2 Patienten] und abnorme Leberfunktion, Hyperglykämie, Beckenabszess, Lungenentzündung und septischer Schock [jeweils bei 1 Patient] und bei 3 Patienten (1,0 %) in der Chemotherapie-Gruppe (neutropenische Sepsis, Sepsis und Panzytopenie [jeweils bei 1 Patient]) auf.

Prof. Bedke stellte anschliessend als Beispiel einen «**idealisierten Patientenfall**» vor.

Fallvignette: Mann im Alter von 68 Jahren

12/2015: Radikale Zystoprostektomie mit Neoblase TCC pT3b, pN1 (1/17), L1 V0, cM0, R0, G4

2016: 4 Zyklen adjuvante Chemotherapie. Davon 1x Gemcitabin/Cisplatin sowie 3x Gemcitabin/Carboplatin

12/2018: Ossärer und fraglich lymphogener Progress, unklare pulmonale Noduli

01-03/2019 Systemtherapie mit Nivolumab

04-08/2019 Systemtherapie 6 Zyklen Gemcitabine/Cisplatin (best response of PR)

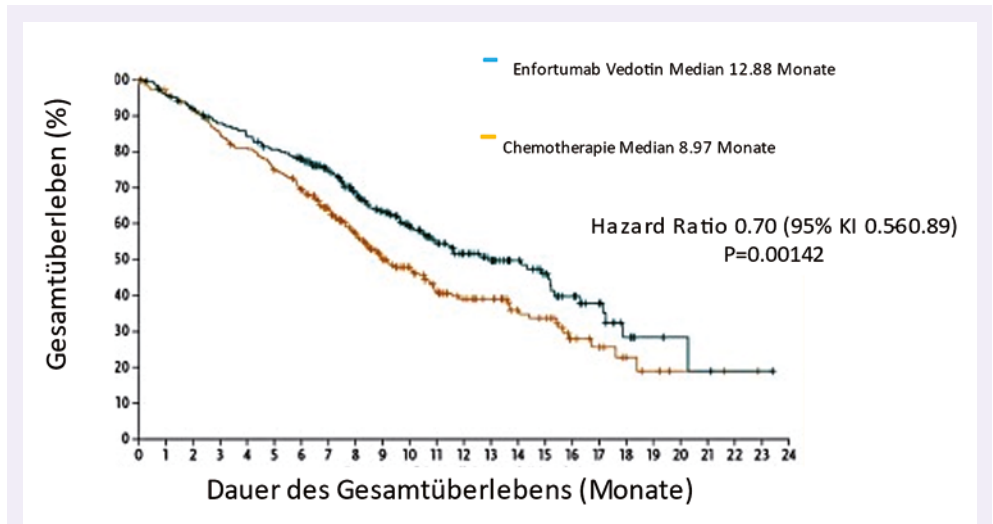


Abb. 1: Gesamtüberleben Enfortumab Vedotin vs. Chemotherapie

08/20 bis 04/2021 Systemtherapie mit Vinflumin 12 Zyklen (best response SD)

08/2020 bis 04/2021 Beginn Enfortumab Vedotin bei Progress Lunge, ossär, mediastinalen Lymphknoten, V.a. Pleurakarzinom, danach rasches Ansprechen.

Der Patient ist immer noch unter Therapie und hat kürzlich die letzte Dosis von Enfortumab Vedotin erhalten.

Schlussfolgerungen des Referenten

Enfortumab Vedotin verlängert das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und die objektive Ansprechratesignifikant.

Das Sicherheitsprofil ist beherrschbar und verträglich mit weniger hämatologischen unerwünschten Nebenwirkungen als unter Chemotherapie.

Unerwünschte Nebenwirkungen von speziellem Interesse umfassten Hautreaktionen, periphere Neuropathie und Hyperglykämie

Enfortumab Vedotin ist ein neues Medikament zusätzlich zur Chemotherapie und zu den Immuncheckkinhibitoren, welches einen signifikanten Überlebensvorteil bei schwer vorbehandeltem, fortgeschrittenem Urothelkarzinom zeigte.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Satellitensymposium von Astellas «Meet the Expert: Urothelium Carcinoma», SOHC 18.11.2021

Literatur:

1. Powles T et al Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021; 384:1125-1135

NOW

approved by
Swissmedic¹

IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA

PADCEV™ – SET COURSE FOR LONGER SURVIVAL^{1,2}

TARGETED ADC THERAPY^{2,3,4} - WITHOUT BIOMARKER TESTING^{2,3,4}

PADCEV™ extended mOS to 12.9 months in patients who previously received platinum-containing chemotherapy and a PD-1 or PD-L1 inhibitor vs investigator-choice chemotherapy* (mOS, 12.9 vs 9 months; HR for death=0.70, 95% CI: 0.56–0.89; P=0.001).^{1,2}



INDICATION

PADCEV™ is indicated for the treatment of adults with locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) who have received a platinum containing chemotherapy in the neoadjuvant/adjuvant locally advanced, or metastatic setting and who have progressed or relapsed during or after treatment with a programmed death receptor-1 (PD-1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor.¹



Please consult the Summary of Product Characteristics for full information.

© 2021 Astellas Pharma AG. All rights reserved.

ENF_2021_0029_CH December 2021

PADCEV™ and the PADCEV™ device are trademarks jointly owned by Agensys, Inc., and Seagen Inc. Astellas and the flying star logo are registered trademarks of Astellas Pharma Ltd.

Astellas Pharma AG
Richtiring 28
8304 Wallisellen
www.astellas.ch

Z: Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Die Durchstechflaschen enthalten 20 mg bzw. 30 mg Enfortumab vedotin. I: Padcev ist indiziert zur Behandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom (mUC), die eine platinhaltige Chemotherapie im neoadjuvanten/adjuvanten, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Setting erhalten haben und die während oder nach der Behandlung mit einem Inhibitor des programmierten Zelltodrezeptors-1 (PD-1) oder des programmierten Zelltod-Liganden 1 (PD-L1) einen Progress oder einen Rückfall der Erkrankung erlitten haben D/A: Die empfohlene Anfangsdosis von Padcev beträgt 1,25 mg/kg (bis max. 125 mg für Patienten ≥ 100 kg), angewendet als intravenöse Infusion über 30 Minuten an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Zyklus bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität. Bitte entnehmen Sie Informationen zu speziellen Dosisanpassungen der publizierten, vollständigen Fachinformation www.swissmedinfo.ch. Die Anwendung von Padcev sollte bei Patienten mit mässiger und schwerer Leberinsuffizienz vermieden werden. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten hinsichtlich auftretender unerwünschter Wirkungen engmaschig überwacht werden. Padcev wurde bei Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium nicht untersucht. Bei Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Padcev bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Die empfohlene Dosis Enfortumab vedotin muss als intravenöse Infusion über 30 Minuten angewendet werden. Enfortumab vedotin darf nicht als intravenöse Injektion oder Bolusinjektion angewendet werden. Kl: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe des Arzneimittels. WH/VM: Bitte entnehmen Sie diese Informationen der publizierten, vollständigen Fachinformation www.swissmedinfo.ch. IA: Es wurden keine formalen Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Enfortumab vedotin durchgeführt. Zur Beurteilung des Potenzials für Arzneimittelwechselwirkungen bei unkonjugiertem MAAE wurde eine physiologisch basierte pharmakokinetische (PBPK) Modellierung durchgeführt. Die gleichzeitige Anwendung von Enfortumab vedotin mit Ketoconazol wird voraussichtlich die unkonjugierte MAAE-Cmax um 15 % und die AUC um 38 % erhöhen. Bei gleichzeitiger Gabe von Enfortumab vedotin und starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren ist sorgfältig auf Nebenwirkungen zu achten. Die gleichzeitige Anwendung von Enfortumab vedotin mit Rifampin (einem kombinierten P-gp- und starken CYP3A-Inhibitor) wird voraussichtlich das unkonjugierte MAAE-Cmax um 28 % und die AUC um 53 % verringern. UW: Die Sicherheit von Padcev wurde als Monotherapie bei 680 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Urothelkarzinom beurteilt, die mindestens eine Dosis Padcev 1,25 mg/kg in zwei Phase-I-Studien (EV-101 und EV-102), einer Phase-II-Studie (EV-201) und einer Phase-III-Studie (EV-301) erhielten. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen ($\geq 10\%$) waren Alopecie (48,8%), Müdigkeit (46,8%), verminderter Appetit (44,9%), periphere sensorische Neuropathie (38,7%), Diarrhö (37,6%), Übelkeit (36,0%), Pruritus (33,4%), Dysgeusie (29,9%), Anämie (26,5%), Gewichtsabnahme (23,4%), makulopapulöser Ausschlag (22,9%), trockene Haut (21,6%), Erbrechen (18,4%), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (15,3%), Hyperglykämie (13,1%), trockenes Auge (12,8%), erhöhte Alanin-Aminotransferase (12,1%) und Ausschlag (10,4%). Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen traten bei 45% der Patienten auf. Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen ($\geq 2\%$) waren akute Nierenverletzung (7%), Pneumonie (4%), Harnwegsinfektion (4%), Sepsis (3%), Diarrhö (2%) und Hyperglykämie (2%). Neunzehn Prozent der Patienten setzten Padcev aufgrund unerwünschter Ereignisse dauerhaft ab; die häufigste Nebenwirkung ($\geq 2\%$), die zum Absetzen der Dosis führte, war periphere sensorische Neuropathie (4%). Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Dosisunterbrechung führten, traten bei 62% der Patienten auf; die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 2\%$), die zu einer Dosisunterbrechung führten, waren periphere sensorische Neuropathie (15%), Müdigkeit (7%), makulopapulöser Ausschlag (4%), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (4%), erhöhte Alanin-Aminotransferase (4%), Anämie (3%), Diarrhö (3%) und Hyperglykämie (3%). 35% der Patienten benötigten eine Dosisreduktion aufgrund eines unerwünschten Ereignisses; die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 2\%$), die zu einer Dosisreduktion führten, waren periphere sensorische Neuropathie (10%), Müdigkeit (5%), makulopapulöser Ausschlag (4%) und verminderter Appetit (2%). Die während klinischer Studien beobachteten Nebenwirkungen sind in diesem Abschnitt nach Häufigkeitskategorie aufgeführt. Die Häufigkeitskategorie sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1'000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10'000$ bis $< 1/1'000$); sehr selten ($< 1/10'000$); nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Enfortumab vedotin-Monotherapie 1: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Sehr häufig: Anämie (26,5%), Häufig: Neutropenie, febrile Neutropenie, verminderte Neutrophilenzahl, Infektionen und parasitäre Erkrankungen Häufig: Pneumonie, Harnwegsinfektionen, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Sehr häufig: Diarrhö (37,6%), Übelkeit (36,0%), Erbrechen (18,4%), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Anwendungsort Sehr häufig: Ermüdung (46,8%), Häufig: Extravasat an der Infusionsstelle, Leber- und Gallenerkrankungen Sehr häufig: Erhöhte Aspartat-Aminotransferase (15,3%), erhöhte Alanin-Aminotransferase (12,1%), Stoffwechsel und Ernährungsstörungen Sehr häufig: Verminderter Appetit (44,9%), Gewichtsabnahme (23,4%), Hyperglykämie (13,1%), Häufig: Erhöhte Lipase, Erkrankungen des Nervensystems Sehr häufig: Dysgeusie (29,9%), periphere sensorische Neuropathie (38,7%), Häufig: Gangstörung, Hypoästhesie, periphere Neuropathie, Muskelschwäche, Parästhesie, periphere motorische Neuropathie, periphere sensorimotorische Neuropathie, Gelegentlich: Brennen, demyelinisierende Polyneuropathie, Dysästhesie, motorische Dysfunktion, Muskelatrophie, Neuralgie, Neurotoxizität, Peroneuslähmung, Polyneuropathie, Brennen der Haut, sensorischer Verlust, Augenerkrankungen Sehr häufig: Trockenes Auge (12,8%), Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Sehr häufig: Alopecie (48,8%), Pruritus (33,4%), makulopapulöser Ausschlag (22,9%), trockene Haut (21,6%), Ausschlag (10,4%), Häufig: Bläschen, Konjunktivitis, Arzneimittellexanthem, Erythem, Ekzem, bullöse Dermatitis, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, erythematöser Ausschlag, makulärer Ausschlag, papulöser Ausschlag, juckender Ausschlag, vesikulärer Ausschlag, Hautabschälung, Stomatitis, Gelegentlich: Bläschenbildung im Blut, Dermatitis, allergische Dermatitis, Kontaktdermatitis, exfoliative generalisierte Dermatitis, Erythema multiforme, exfoliativer Ausschlag, Intertrigo, Pemphigoid, makulovesikulärer Ausschlag, Hautreizung, Stauungsdermatitis, Nicht bekannt: Epidermale Nekrose, Stevens-Johnson-Syndrom, symmetrisches medikamentenbedingtes intertriginöses und flexurales Exanthema, toxische epidermale Nekrolyse 2. 1: Bevorzugter Begriff im Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) (v23.0). Die oben genannten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien (EV-101, EV-102, EV-201 und EV-301) beobachtet. 2: Basierend auf globalen Erfahrungen nach der Markteinführung. Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen und Zusatzinformationen Hautreaktionen In klinischen Studien traten Hautreaktionen bei 55% (375) der 680 mit Padcev 1,25 mg/kg behandelten Patienten auf. Schwere Hautreaktionen (Grad 3 oder 4) traten bei 13% (85) der Patienten auf, und eine Mehrheit dieser Reaktionen umfasste makulopapulösen Ausschlag, erythematösen Ausschlag, Ausschlag oder Arzneimittellexanthem. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen schwerer Hautreaktionen betrug 0,62 Monate (Bereich: 0,1 bis 6,4). In der klinischen Studie EV-201 zeigten 75% der Patienten, bei denen Hautreaktionen auftraten, eine vollständige Rückbildung und 14% eine teilweise Verbesserung. Hyperglykämie In klinischen Studien trat Hyperglykämie bei 14% (98) der 680 mit Padcev 1,25 mg/kg behandelten Patienten auf. Sieben Prozent der Patienten, die Padcev erhielten, entwickelten eine schwere Hyperglykämie (Grad 3–4). Bei zwei Patienten traten tödliche Ereignisse auf, jeweils ein Ereignis von Hyperglykämie und diabetischer Ketoazidose. Die Inzidenz von Hyperglykämie Grad 3–4 stieg bei Patienten mit höherem Body-Mass-Index und bei Patienten mit höherem Baseline-Hämoglobin A1c konsistent an. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer Hyperglykämie betrug 0,6 Monate (Bereich: 0,1 bis 20,3). Patienten mit Baseline-Hämoglobin A1c $\geq 8\%$ wurden von klinischen Studien ausgeschlossen. In der klinischen Studie EV-201 hatten zum Zeitpunkt ihrer letzten Beurteilung 61% der Patienten eine vollständige Rückbildung und 19% der Patienten eine teilweise Verbesserung. Periphere Neuropathie In klinischen Studien trat periphere Neuropathie bei 52% (352) der 680 mit Padcev 1,25 mg/kg behandelten Patienten auf. Bei vier Prozent der Patienten kam es zu einer schweren peripheren Neuropathie (Grad 3–4) einschliesslich sensorischer und motorischer Ereignisse. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen von Grad ≥ 2 betrug 4,6 Monate (Bereich: 0,1 bis 15,8). Patienten mit vorbestehender peripherer Neuropathie Grad ≥ 2 wurden aus klinischen Studien ausgeschlossen. In der klinischen Studie EV-201 hatten zum Zeitpunkt ihrer letzten Beurteilung 19% der Patienten eine vollständige Rückbildung und 39% der Patienten eine teilweise Verbesserung. Augenerkrankungen Augenerkrankungen wurden bei 40% der 384 mit Padcev behandelten Patienten in klinischen Studien berichtet, in denen ophthalmologische Untersuchungen geplant waren. Die Symptome von trockenen Augen traten bei 34% der Patienten auf und verschwommenes Sehen trat bei 13% der Patienten auf während der Behandlung mit Padcev. Die mediane Zeit bis zum Einsetzen von symptomatischen Augenerkrankungen betrug 1,6 Monate (Bereich: 0 bis 19,1 Monate). In klinischen Studien unterbrachen 14 Patienten (2,1%) die Behandlung und 1 Patient (0,1%) brach die Behandlung aufgrund Augenerkrankungen dauerhaft ab. Extravasat an der Infusionsstelle Bei den 680 Patienten traten bei 1,6% Haut- und Weichteilreaktionen auf, einschliesslich 0,3% der Patienten bei denen Grad 3–4 Reaktionen auftraten. Reaktionen können verzögert auftreten. Erythem, Schwellung, erhöhte Temperatur und Schmerzen verschlimmerten sich bis 2 bis 7 Tage nach der Extravasation und klangen innerhalb von 1 bis 4 Wochen nach dem Höhepunkt ab. Zwei Patienten (0,3%) entwickelten Extravasationsreaktionen mit sekundärer Zellulitis, Bullae oder Exfoliation. Ältere Patienten Von den 680 Patienten, die in klinischen Studien mit Padcev 1,25 mg/kg behandelt wurden, waren 440 (65%) 65 Jahre oder älter und 168 (25%) waren 75 Jahre oder älter. Auf der Grundlage der Daten aller Patienten, die in den klinischen Studien mit Padcev 1,25 mg/kg behandelt wurden, war die Toxizität bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) höher als bei jüngeren Patienten (< 65 Jahre, N=240): schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 208 (47%) gegenüber 98 (41%), unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führten 37 (8%) gegenüber 10 (4%) und unerwünschte Ereignisse von Grad ≥ 3 315 (72%) gegenüber 153 (64%). Patienten mit Nierenfunktionsstörungen Von den 680 Patienten, die in klinischen Studien mit Padcev 1,25 mg/kg behandelt wurden, hatten 245 (36%) eine leichte Nierenfunktionsstörung, 295 (43%) eine mittlere Nierenfunktionsstörung und 21 (3%) eine schwere Nierenfunktionsstörung. Basierend auf den Daten aller Patienten, die in den klinischen Studien mit Padcev 1,25 mg/kg behandelt wurden, traten bei 19/21 (91%) Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung unerwünschte Ereignisse von Grad ≥ 3 auf. Immunogenität Insgesamt wurden 590 Patienten auf Immunogenität gegenüber Padcev 1,25 mg/kg getestet; bei 15 Patienten wurde bestätigt, dass sie zu Studienbeginn positiv auf antitherapeutische Antikörper (ATA) waren, und bei Patienten, die zu Studienbeginn negativ waren (N = 575), waren insgesamt 16 (2,8%) nach Studienbeginn positiv (13 vorübergehend und 3 persistent). Aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten mit Antikörpern gegen Padcev können keine Rückschlüsse auf eine mögliche Wirkung der Immunogenität auf die Wirksamkeit, Sicherheit oder Pharmakokinetik gezogen werden. Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ELVIS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch. P: Durchstechflaschen à 20 mg & 30 mg. Gekühlt bei 2 °C bis 8 °C lichtgeschützt lagern und transportieren. Nicht Einfrieren. Abgabekategorie: A Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der vollständigen Fachinformation. Diese ist unter www.swissmedinfo.ch publiziert. Astellas Pharma AG, Richtiring 28, 8304 Wallisellen, www.astellas.ch

* Docetaxel, Paclitaxel oder Vinflunine, at the discretion of the investigator.²
ADC – Antibody-Drug Conjugate; CI – confidence interval; HR – hazard ratio;
LA – locally advanced; mOS – median overall survival; mUC – metastatic urothelial carcinoma; PD-1 – programmed death-1; PD-L1 – programmed death-ligand 1

References: 1. PADCEV™ Swissmed Summary of Product Characteristics (Fachinformation) Status of the information November 2021 (URL: <https://www.swissmedinfo.ch/>) 2. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1125–1135. 3. Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang J, et al. EV-101: a phase I study of single-agent enfortumab vedotin in patients with nectin-4-positive solid tumors, including metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1041-9. 4. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar AV, et al. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2019; 37: 2592-600.



PADCEV™

enfortumab vedotin

Injection for IV infusion 20 mg & 30 mg vials

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen siehe Fachinformation PADCEV™ auf www.swissmedinfo.ch.

Das Überleben von Erwachsenen mit hämatologischen Malignomen neu definiert

Die Rolle von CAR-T in der Schweiz

Am SOHC-Kongress fand ein Symposium organisiert von KITE (Gilead) zu den neuen Therapieoptionen bei hämatologischen Malignomen statt. Unter dem Vorsitz von Prof. Dr. med. Thomas Pabst, Bern, präsentierten Frau Prof. Dr. med. Caroline Arber, Lausanne, neue Therapiemöglichkeiten beim rezidierten/refraktären DLBCL und Frau Prof. Dr. med. Christiane Pott, Kiel, neue Wege zur Neudefinition des Überlebens bei MCL-Patienten.

Optimierung des Langzeitüberlebens bei DLBCL-Patienten. Welches sind die wichtigsten unerfüllten Bedürfnisse bei R/R DLBCL?

Wie gross ist der Anteil von Patienten mit DLBCL (Diffuse Large B-Cell Lymphoma), der weitere Behandlungsoptionen benötigt? Bei einer Behandlung der Patienten mit CHOP in der ersten Linie wurden etwa 50 Prozent mit der initialen Therapie geheilt, so Frau



Prof. C. Arber

Prof. Dr. med. Caroline Arber. Zwanzig bis fünfzig Prozent rezidivieren oder sind refraktär. Von diesen qualifizieren 50 Prozent für eine Transplantation, 50 Prozent qualifizieren nicht für eine Transplantation. Von den rezidierten/refraktären DLBCL-Patienten sprechen 30-40% auf die Salvage-Therapie an und erhalten eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT). 60-70% tun dies nicht und erhalten keine ASCT.

Bis zu 45% der DLBCL-Patienten erleiden einen Rückfall nach Transplantation oder sprechen auf die Salvage-Therapie nicht an (diese erhalten keine ASCT) oder qualifizieren nicht für eine Trans-

plantation, d.h. ca. 45% der Patienten mit DLBCL benötigen eine weitere Behandlung, einige mit kurativer Absicht (1).

In der SCHOLAR-1-Studie (2), einer internationalen, multizentrischen, retrospektiven Non-Hodgkin-Lymphom-Forschungsstudie, wurden retrospektiv die Ergebnisse bei Patienten mit refraktärem DLBCL untersucht. Die Ansprechraten und das Gesamtüberleben wurden ab dem Zeitpunkt des Beginns der Salvage-Therapie bei refraktärer Erkrankung geschätzt. Bei Patienten mit refraktärem DLBCL lag die objektive Ansprechrate auf die nächste Therapielinie bei 26% (vollständige Ansprechrate 7%), und das mediane Gesamtüberleben betrug 6,3 Monate. Zwanzig Prozent der Patienten waren nach 2 Jahren noch am Leben. Die Ergebnisse waren in allen Patientenuntergruppen und Studienkohorten gleich schlecht. SCHOLAR-1 ist die grösste gepoolte retrospektive Analyse auf Patientenebene zur Charakterisierung der Ansprechraten und des Überlebens bei Patienten mit refraktärem DLBCL.

Welche Behandlungsmöglichkeiten, die zu einem Überlebensvorteil führen können, gibt es jetzt für diese Patienten?

Diese umfassen die CAR-T-Zelltherapien: Axicabtagene Ciloleucel, Tisagenlecleucel, Lisocabtagene Maraleucel, die DLBCL-Zelltherapie Anti-XPO1 Selinexar, Anti-CD79b: Polatuzumab Vedotin (plus BR), Anti CD19: Tafasitamab (+ Lenalidomid) und Loncastuximab Tesirin. Immuntherapien, einschliesslich CAR-T-Zell-Therapie sind neue Behandlungsoptionen für R/R DLBCL (3, 4, 6). Lisocabtagene Maraleucel, Selinexar, Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid und Loncastuximab Tesirin sind alle in der Schweiz nicht zugelassen.

TAB. 1 Übersicht über die CAR-T-Zell-Schlüsselstudien			
	Axicabtagene Ciloleucel (ZUMA-1) (7)	Tisagenlecleucel (JULIET) (8)	Lisocabtagene Maraleucel (Transced-NHL-001) (4)
Studienübersicht	Phase 2, Einzelarm, open-label N=101	Phase 2, Einzelarm, open-label N=115	Phase 1, Einzelarm, open-label N=269
Krankheit	R/R DLBCL/PMBCL/TFL	R/R DLBCL/TFL	R/R DLBCL/HGBCL/DLBCL transformiert von indolentem Lymphom/PMBCL/FL3B
Therapielinie	Refraktär für 1. Linie od. non-Responder für 2. L +Therapie oder fehlgeschlagene ASCT ≤12 Mte Chemotherapie einschliesslich anti-CD20 und Anthracyclin	Nach 2. Linie + Therapie einschliesslich Rituximab und Anthrazyklin, Fehlgeschlagene ASCT oder nicht wählbar oder ohne Zusage für ASCT	Nach 2. Linie + Therapie einschliesslich Chemoimmunotherapie mit anti-CD20 und Anthracyclin. Könnte ASCT erhalten haben
Vorherige SCT erlaubt	Nein	Nein	Ja
ECOG PS	0/1	0/1	0/2
Bridging- Therapie erlaubt	Nein	Ja	Ja
Lymphdrainage Chemotherapie	500mg/m2 Cyclophosphamid IV und 30mg/m2 Fludarabin IV x 3 Tage	250mg/m2 Cyclophosphamid IV und 25mg/m2 Fludarabin IV x 3 Tage oder 90mg/m2 Bendamustin IV x 2 Tage	300mg/m2 Cyclophosphamid IV und 30mg/m2 Fludarabin IV x 3 Tage

Polastuzumab (POLA) plus Bendamustin + Rituximab (BR) ist eine weitere Therapieoption bei DLBCL. Das mediane OS betrug 12.4 Monate mit Polastuzumab +BR gegenüber 4.7 Monaten mit BR allein. Die Ansprechrate bei allen Patienten, die POLA erhielten, betrug 42.1%, komplettes Ansprechen wurde bei 40.1% gesehen. Eine Sicherheitsanalyse aller Patienten, die Pola + BR erhielten, ergab, dass 81% der Patienten unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder 4 hatten, 57% waren schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und 11% unerwünschte Ereignisse vom Grad 5, bei denen es sich hauptsächlich um Infektionen handelte.

Daten aus klinischen Studien von CAR-T-Zell-Therapien bei DLBCL

Welche CAR-T-Zell-Produkte sind für die Behandlung von DLBCL verfügbar und wie unterscheiden sich die Konstrukte?

Axicabtagene (ZUMA-1 von Kite) hat als Kostimulationsdomäne CD28 im Vergleich zu Tisagenlecleucel (Juliet von Novartis) und Lisocaptagene Maraleucel (Transcend NHL 001 von BMS), bei denen 4-1BB die Kostimulationsdomäne ist. Der Gentransfer-Vektor bei Axicabtagen ist ein Gamaretrovirus, bei den beiden anderen ist er ein Lentivirus.

Eine Übersicht über die Study Designs und die Studienpopulationen in den verschiedenen Schlüsselstudien ist in der Tabelle 1 wiedergegeben (4, 7, 8).

Das Gesamtansprechen mit Axicabtagene Ciloleucel in der ZUMA-1 Studie betrug nach einem Follow-Up von 27.1 Monaten 74%, CR 54%, PR 20%, SP/PD/NE 26%. Das Gesamtansprechen in JULIET mit Tisagenlecleucel betrug nach einem Follow-up von 40.3 Monaten 53%, CR 39%, PR 14%, SP/PD/NE 47%. Für Lisocaptagene Maraleucel ergab sich in der Studie Transcend NHL-001 ein Gesamtansprechen von 73%, CR 53%, PR 20%, SP/PD/NE 27%. Mit Axicabtagene Ciloleucel waren 44% der Teilnehmenden nach 4 Jahren noch am Leben. Mit Tisagenlecleucel waren es 36% nach 3 Jahren und mit Lisocaptagene Maraleucel 44.9% nach 2 Jahren.

Axicabtagene Ciloleucel hat ein beherrschbares Sicherheitsprofil mit etablierten Behandlungsrichtlinien. Die meisten nicht hämatologischen unerwünschten Ereignisse vom Grad ≥ 3 waren Infektionen (34%), neurologische Ereignisse (32%), Enzephalopathie (31%), CRS (11%). Unerwünschte hämatologische Ereignisse vom Grad ≥ 3 waren Neutropenie (80%), Anämie (45%), Thrombozytopenie (40%) (9-12).

Bei Tisagenlecleucel waren bei den nicht hämatologischen unerwünschten Ereignissen vom Grad 3 oder 4 34% Infektionen, 23% CRS, und 11% neurologische Ereignisse. Bei den unerwünschten hämatologischen Ereignissen vom Grad 3 oder 4 war bei 95% die Lymphozytenzahl erniedrigt, bei 82% die Zahl der Neutrophilen und bei 78% war die Anzahl der Leukozyten erniedrigt. Das Hämoglobin nahm bei 59% ab und bei 56% war die Zahl der Blutplättchen verringert. Insgesamt hat Tisagenlecleucel ein gut charakterisiertes Nebenwirkungsprofil (13, 14).

Lisocaptagene Maraleucel wies die folgenden nicht hämatologischen unerwünschten Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 auf: Infektionen 12%, neurologische Ereignisse 10%, verminderter Appetit 3% und CRS 2%. Die häufigsten unerwünschten hämatologischen Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 waren Neutropenie (60%), Anämie (37%) und Thrombozytopenie (27%). Die meisten unerwünschten

Nebenwirkungen vom Grad 3 oder 4 mit Lisocaptagene Maraleucel waren Zytopenien (4).

Real World Daten

Daten aus der Praxis mit CAR-T-Zell-Therapien und kommerzielle Erfahrungen nehmen sowohl in den USA als auch in Europa zu.

Die Ansprechraten mit Axicabtagene Ciloleucel waren in der Praxis mit denen in der ZUMA-1-Studie vergleichbar. Beispielsweise betrug das ORR in ZUMA-1 74%, das CR 54% (9).

Im US Lymphoma CAR-T-Consortium (retrospektive Kohortenanalyse in 17 Zentren) war das ORR 82%, das CR 64% und in der multizentrischen retrospektiven Kohortenanalyse (7 Zentren) betrug das ORR 70%, das CR 50% (16).

Auswahl der Patienten für die CAR-T-Zelltherapie

Relativ fitte Patienten mit adäquater Organfunktion, ohne schwere Komorbiditäten, die bereit und fähig sind, zu einem CAR-T-Zell-Zentrum zu reisen. Es geht um Langzeit-Therapie-Ziele. Ein Unterstützungsnetz zu Hause sollte vorhanden sein.

Patienten, die einen Rückfall nach SCT erleiden sind potentielle Kandidaten für eine CAR-T-Zell-Therapie, ebenso Patienten, die nach einer zweiten Chemotherapie rückfällig werden sowie primär refraktäre DLBCL-Patienten.

Wichtigste Schritte bei der CAR-T-Zell-Therapie

- ▶ Identifizierung und Überweisung von Patienten
- ▶ Apherese (Tag -30)
- ▶ Bridging-Therapie falls notwendig, Herstellungsprozess
- ▶ Lymphodepletionschemotherapie (Tag -5 bis -3)
- ▶ Axicabtagene Ciloleucel Infusion (Tag 0)
- ▶ Tägliches Monitoring bis Tag + 15 nach Infusion
- ▶ Follow-up-Periode
- ▶ Erste Tumorbeurteilung ca. 28 Tage nach Infusion
- ▶ Follow-up

Zusammenfassung

In der Vergangenheit waren die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten mit R/R DLBCL sehr begrenzt, mit schlechten Ergebnissen und hohem ungedecktem Bedarf (1,2).

Neue Therapien sind auf den Markt gekommen, darunter Kombinationstherapien und CAR-T-Zell-Therapien (5, 6, 9, 14, 15).

In der ZUMA-1-Studie sind 44% der Patienten 4 Jahre nach der Behandlung mit Axicabtagene Ciloleucel noch am Leben – dies ist die längste mediane Nachbeobachtungszeit aller zugelassenen CAR-T-Zell-Studien (11).

Die Überlebensergebnisse aus Real-World-Daten bei rezidivierendem/refraktärem DLBCL scheinen weitgehend mit denen der ZUMA-1-Zulassungsstudie übereinzustimmen, obwohl viele Patienten einbezogen wurden, die die Kriterien für die Teilnahme an der Studie nicht erfüllt hätten (16, 17).

Die Zusammenarbeit zwischen Überweisungs- und CAR-T-Behandlungszentren ist während des gesamten Patientenlebens wichtig, einschliesslich der Patientenidentifizierung, -entlassung und -überwachung (9, 19).

Neue Wege zur Neudefinition des Überlebens bei der Behandlung von MCL

Was sind die derzeitigen Behandlungsrichtlinien und unerfüllten Bedürfnisse beim R/R MCL?

Die derzeitigen Behandlungsrichtlinien empfehlen bei fortgeschrittenem MCL (Mantle Cell Lymphoma) bei über 65-Jährigen VR-CAP (Bortezomib plus Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin und Prednisone), BR (Rituximab, Bendamustin) oder R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin Hydrochloride, Vincristine, Prednisolon). Bei CR /PR wird R-Erhaltungstherapie empfohlen, bei NR/PD und frühem Rückfall Ibrutinib (Lenalidomid +/- R), bei spätem Rückfall Immunochemotherapie oder Ibrutinib (Lenalidomid +/-vR). Bei Ibrutinib-Versagen CAR-T-Zell-Therapie (1).

Die Behandlungsauswahl basiert auf dem Alter und der Fitness des Patienten. Im Gegensatz zum DLBCL, bei dem ein erheblicher Anteil der Patienten mit MCL mit einer Erstlinien-Behandlung geheilt werden kann, gilt MCL als unheilbar und ist durch wiederkehrende Rückfälle gekennzeichnet, hielt Frau **Prof. Dr. med. Christiane Pott**, Kiel, fest. Die Ergebnisse verschlechtern sich mit jeder aufeinanderfolgender Therapielinie.



Prof. Ch. Pott

Das frühe Fortschreiten der Krankheit bei MCL ist ein ungelöstes medizinisches Problem.

Mehr als 50% der Patienten erleiden innerhalb von 2 Jahren nach einer Therapie mit einem BTK (Bruton-Tyrosin-Kinase) Inhibitor (Ibrutinib) einen Rückfall (2, 3). Eine primäre Resistenz gegen Ibrutinib tritt bei ca. 1/3 der Patienten auf (2). Eine erworbene Resistenz scheint universell zu sein (3). Bei Patienten, die nach Ibrutinib eine Folgetherapie erhalten, beträgt das mediane OS 5,8 Monate (3). Bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem MCL werden mit BTK-Inhibitoren hohe anfängliche ORR-Werte erzielt, aber die Dauer des Ansprechens ist kurz (2, 3).

Neue Therapieansätze bei MCL

Neue Behandlungsansätze sind für Patienten mit Hochrisikomerkmale vorgesehen; dazu gehören Patienten mit rezidiviertem/refraktärem MCL nach BTKi-Behandlung, ältere Patienten und solche mit früher Krankheitsprogression.

Es werden derzeit mehrere zielgerichtete Therapien für MCL erforscht, wobei die optimale Reihenfolge und Kombinationen noch zu bestimmen ist. Dazu gehört auch die CAR-T-Zell-Therapie. KTE-X19 (Tecartus), autologe anti-CD19 transduzierte Zellen, ist die erste und einzige CAR-T-Zell-Therapie für rezidiviertes/refraktäres MCL nach ≥ 2 systemischen Therapielinien einschliesslich eines BTK-Inhibitors.

KTE-X19 verwendet zwar dasselbe Konstrukt wie Axicabtagene Ciloleucel, der Herstellungsprozess ist jedoch ein anderer, so dass ein anderes Produkt entsteht (4).

Die Zulassung von KTE-X19 stützt sich auf die Ergebnisse der ZUMA-2-Studie (5).

93% der Patienten mit rezidiviertem/refraktärem MCL erreichten mit KTE-X19 ein Ansprechen. Das mediane OS und das PFS sowie das DOR wurden nach einem medianen Follow-up von 17,5 Monaten in ZUMA-2 nicht erreicht (5). Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen vom Grad ≥ 3 mit KTE-X19 waren Infektionen und Zytopenien. Die meisten CRS-Symptome und neurologischen Ereignisse traten früh ein und waren im Allgemeinen reversibel. Nach weiterem Follow-up wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt. Wie vorher beim DLCL beschrieben, umfasst der Behandlungsweg eines Patienten mit einer KTE-X19 CAR-T-Zell-Therapie die gleichen wichtigen Schritte von der Überweisung bis zur langfristigen Nachsorge (1-3).

Zusammenfassung

MCL ist im Allgemeinen eine aggressive Erkrankung und gilt als unheilbar (2, 3).

Bei Patienten mit R/R MCL sind die langfristigen Überlebenschancen schlecht (3, 4, 5).

Die Überlebenschancen von Patienten mit MCL nehmen mit jeder weiteren Therapielinie ab (2).

Ein Rückfall nach der Behandlung mit einem BTK-Inhibitor ist mit schlechten Ergebnissen verbunden (medianes Überleben von 5,8 Monaten bei Patienten, die eine nachfolgende Therapie erhalten) (3, 4).

KTE-X19 bietet eine neue Behandlungsoption und ist die erste CAR-T-Zell-Therapie, die einen Überlebensvorteil in dieser Patientengruppe zeigt (5, 6).

ZUMA-2 zeigt ein tiefes, schnelles und dauerhaftes Ansprechen mit einer ORR von 93% (67% CR) (5).

83% der Patienten sind nach 12 Monaten noch am Leben (medianes OS, PFS und DoR wurden bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 17,5 Monaten nicht erreicht) (7).

Das Sicherheitsprofil ist überschaubar, ohne neue Sicherheitssignale in der erweiterten Nachbeobachtungszeit (7).

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Satellitensymposium von Kite – Redefining Survival in adult haematological malignancies: the role of CAR T in Switzerland, SOHC, 19.11.2021

📄 Literatur: am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch



NEU ZUGELASSEN

TECARTUS®
(autologe Anti-CD19-transduzierte CD3+ Zellen)
Infusionsdispersion



Tiefes, dauerhaftes und schnelles Ansprechen bei Patienten mit r/r Mantelzell-Lymphom^{#,§,1,2}

Bei der abgebildeten Person handelt es sich um ein Modell.

Jetzt zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase- (BTK)-Inhibitor einschliessen.*¹

BTKi: Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor; **CD:** Cluster of Differentiation; **CR:** vollständige Remission; **DOR:** Dauer des Ansprechens; **ITT:** Intention-to-treat; **MCL:** Mantelzell-Lymphom; **mITT:** modifizierte Intention-to-treat; **KI:** Konfidenzintervall; **ORR:** objektive Ansprechrate; **OS:** Gesamtüberleben; **PFS:** progressionsfreies Überleben; **r/r:** rezidiviert/refraktär

* ZUMA-2 war eine einarmige, offene, multizentrische Phase 2-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Einzelninfusion von TECARTUS® bei erwachsenen Patienten mit r/r MCL, die zuvor eine Anthrazyklin- oder Bendamustin-haltige Chemotherapie, einen Anti-CD20-Antikörper und einen BTKi (Ibrutinib oder Acalabrutinib) erhalten hatten. Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die ORR; ausgewählte sekundäre Endpunkte waren DOR, PFS, OS und Sicherheit.^{1,2}

Bei einer aktualisierten deskriptiven Ad-hoc-Wirksamkeitsanalyse (mITT Analyse; mediane Nachbeobachtungszeit von 25,5 Monaten [Spanne: 1,21 bis 49,6 Monate]) lag bei den 68 Patienten, die eine einzige Infusion von TECARTUS® erhielten, die ORR bei 91% mit einer CR-Rate von 68%.¹

§ Das mediane OS (ITT-Analyse) wurde nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 25,5 Monaten (Spanne: 1,2 bis 49,6 Monate) nicht erreicht. Die OS-Rate nach 48 Monaten betrug 52% (95% KI: 38,3, 64,0).¹

Referenzen:

1. TECARTUS® Fachinformation, Stand Mai 2021. 2. Wang M, et al. KTE-X19 CAR T-Cell Therapy in Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma. N Engl J Med 2020;382(14):1331-1342.

Die referenzierten Unterlagen können bei Gilead Schweiz angefordert werden.

Gekürzte Fachinformation TECARTUS®

ZUS: Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3+ Zellen **IND:** TECARTUS® ist eine gegen CD19 gerichtete, genetisch modifizierte autologe T-Zell-Immuntherapie und wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (MCL) nach zwei oder mehr systemischen Therapien, die einen Bruton-Tyrosinkinase-(BTK)-Inhibitor einschliessen. **DOS:** Einzel-Infusionsbeutel zur autologen and intravenösen Anwendung mit 2x10⁸ Anti-CD19-CAR-T-Zellen in ca. 68 mL für eine Zieldosis von 1.0x10⁶-2x10⁶ Zellen/kg Körpergewicht mit maximal 2x10⁸ Anti-CD19-CAR-positiven, lebensfähigen T-Zellen. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. Kontraindikationen für eine Chemotherapie zur Lymphodepletion beachten. **W&V:** Verabreichung nur durch qualifizierte Zentren. Siehe Fachinformation für Einstufung und Behandlungsleitfaden für Zytokin-Freisetzungssyndrom und neurologische unerwünschte Wirkungen. Bei immunsupprimierten Patienten wurden Fälle von lebensbedrohlichen und tödlich verlaufenden opportunistischen Infektionen berichtet, einschliesslich disseminierte Pilzinfektionen und Virus-Reaktivierung, dies bei Patienten mit neurologischen Ereignissen berücksichtigen. **IA:** Keine Studien. **SS/St:** Wirksame Verhütungsmethode bei Chemotherapie zur Lymphodepletion siehe Fachinformation jeweiliger Chemotherapie. Unzureichende Expositionsdaten, um Empfehlung bezüglich Dauer der Verhütung nach TECARTUS® auszusprechen. TECARTUS® für schwangere Frauen oder Frauen im gebärfähigen Alter, die keine empfängnisverhütenden Massnahmen anwenden, nicht empfohlen. **Häufigste UW:** Zytokin-Freisetzungssyndrom, Neutropenie, Infektionen mit nicht spezifizierten Erregern, Thrombozytopenie, Hypogammaglobulinämie, Virusinfektionen, Immunogenität, bakterielle Infektionen, Pilzinfektionen, Leukopenie, Lymphopenie, Anämie, Koagulopathie, Hypophosphatämie, verminderter Appetit, Hypokalzämie, Schlaflosigkeit, Delirium, Angst, Enzephalopathie, Tremor, Kopfschmerzen, Aphasie, Schwindelgefühl, Neuropathie, Tachykardie, Bradykardie, Hypertonie, Thrombose, Hypotonie, Husten, Dyspnoe, Pleuraerguss, Hypoxie, Obstipation, Übelkeit, Diarrhoe, Mundschmerzen, Abdominalschmerz, Erbrechen, Dysphagie, Harnsäure im Blut erhöht, Hyponatriämie, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Hypokaliämie, Ausschlag, Schmerzen der Muskel- und Skelettsystems, Motorische Funktionsstörungen, Niereninsuffizienz, Urinausscheidung vermindert, Ermüdung, Ödem, Fieber, Schmerzen, Schüttelfrost **Abgabekategorie:** A **ZUL:** Gilead Sciences Switzerland Sàrl, Postadresse: General-Guisan-Strasse 8, 6300 Zug. Vollständige Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch publiziert. CH-GS-202109-202105-D

▼ TECARTUS® unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer unerwünschten Wirkung zu melden.



Gilead Sciences Switzerland Sàrl
General-Guisan-Strasse 8, 6300 Zug, www.gilead.com



Hormonsensitives Prostatakarzinom

Behandlungen und Patienten



PD Dr. med. Irene Burger
Chief Physician Nuclear Medicine
Kantonsspital Baden



Prof. Dr. Dr. med. Daniel Eberli
Chairman Urology Clinic
Universitätsspital Zürich



PD Dr. med. Ursula Vogl
Senior Physician Oncologist
Istituto Oncologico Svizzera
Italiana, Bellinzona



PD Dr. med. Aurelius Omlin
Head of GU Oncology team
Clinic of Oncology and Hematology
Kantonsspital St. Gallen



Prof. Dr. med. Thomas Zilli
Senior Physician, Radiation-Oncology
Hôpitaux Universitaires de Genève

Praktische, Tumorboard-geleitete Leitlinien auf der Grundlage aktueller Erkenntnisse in einer sich wandelnden therapeutischen Landschaft wurden von Schweizer Experten aus verschiedenen onkologischen Gesichtspunkten unter dem Vorsitz von PD Dr. med. Ursula Vogl, Bellinzona, diskutiert.

Es sollen schwierige Fälle besprochen werden», so PD Dr. Ursula Vogl. «Zudem haben wir etwas sehr Innovatives, es wird ein Künstler, Michael Schenk, das Tumorboard graphisch zusammenfassen.

Systemische Behandlungsoptionen für mHSPC

PD Dr. U. Vogl begann mit einer kurzen Übersicht über die derzeitigen Behandlungsoptionen für metastatischen Prostatakrebs. Wir haben 3 Hauptsettings: de novo «high volume» mHSPCm, de novo «low volume» mHSPC und metachronisches «high/low volume» mHSPC. Die Behandlungsbasis ist stets Androgen-Entzugstherapie, entweder medikamentös mit einem LH-RH-Analogen, manchmal in Kombination mit einem Antiandrogen oder chirurgisch. Die zu besprechenden Fälle werden ebenfalls auf diesen 3 Settings basieren. Was soll in der täglichen klinischen Praxis unter Berücksichtigung der Krankheitsheterogenität und der Patientenwünsche angewendet werden? Berücksichtigung der Komorbiditäten und Komedikationen, Lokalisierung der Fernmetastasen (viszeral vs. nicht viszeral, «kritischer Standort»), regulatorische Limitationen, Patientenpräferenz, Krankheitsvolumen, Belastungsrisiko und de novo metachronische Krankheit.

Patienten mit de novo oder metachronischer metastasierender Krankheit

Patienten mit de novo metastasierender Krankheit weisen hohe Evidenz für alle zugelassenen Behandlungen auf: 6x Docetaxel, Abirateron/Prednison, Enzalutamid und Apalutamid.

Patienten mit metachronischer Krankheit tendieren zu «low volume» bei Rückfall und neigen generell zu einer besseren

Prognose. Die Behandlungsoptionen umfassen Enzalutamid, Apalutamid, 6x Docetaxel.

Signifikanter OS-Benefit der untersuchten Behandlungsmethode

Alle HR (OS) und 95% CI ADT + mHSPC-Daten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Klinische Studien, deren Resultate erwartet werden

Kombination von Docetaxel mit anderen neuen hormonellen Wirkstoffen. Tabelle 2 gibt eine Übersicht.

Unerwünschte Ereignisse und Sicherheitsaspekte der neuen Generation von nicht-steroidalen Anti-Androgenen (NSAAS)

Enzalutamid: Kognitive Beeinträchtigung, Fatigue, Hypertonie, Krämpfe, Stürze.

Apalutamid: Kognitive Beeinträchtigung, Fatigue, Hypertonie, Krämpfe, Stürze, Ausschlag, Hypothyreose.

Beide Medikamente: Medikamenteninteraktionen, QT-Verlängerung, ischämische Herzkrankheit, Überempfindlichkeit.

Abirateron/Prednison

Label:

- mHSPC de novo hohes Risiko/high volume
- mCRPC

Nebenwirkungsprofil:

Hypertonie, Hypokaliämie, Zunahme der Leberenzyme, Ödem, Herztoxizität (reduzierte Ejektionsfraktion).

Prednison-bezogene Nebenwirkungen: Hyperglykämie, Knochendichtezerstörung, Sarkopenie.

6 Zyklen Docetaxel + ADT: Fatigue, Alopezie, Myelotoxizität, Nausea, Erbrechen, Polyneuropathie, Diarrhoe.

Die Basisevaluation des Patienten sollte >G2 Neuropathie ausschliessen und eine adäquate Knochenmarksfunktion bestätigen.

Welche Wahl in der täglichen klinischen Praxis – Krankheitsheterogenität und Patientenvorzug

Komorbiditäten und Komedikationen, Lokalisierung der Fernmetastasen (viszeral vs. non-viszeral), «kritische Lokalisation), regulatorische Limitationen, Patientenbevorzugung, Krankheitsvolumen / Krankheitslast / Risiko), de novo metachronische Krankheit müssen berücksichtigt werden.

Die Behandlung mit Docetaxel scheint die bevorzugte Wahl zu sein bei Patienten mit Leber- oder Lungenmetastasen gemäss Post-hoc-Analysen der Studien ARCHES, TITAN und ENZAMET.

Patientenwahl in der Behandlungssektion für mHSPC: Behandlungswirksamkeit und Schmerzkontrolle sind die wichtigsten Attribute für Patienten mit Prostatakarzinom. Sie machen mehr als 50% der Entscheidungen aus. Das Risiko für Fatigue und die Art der Administration hatten die geringste Priorität bei den Patienten.

Alternative Behandlungsoptionen für mHSPC

De novo «high volume» mHSPC: 6x Doctaxel, Abirateron/Prednison Enzalutamid, Apalutamid.

De novo «low volume» mHSPC: Abirateron/Prednison plus 6x Docetaxel.

Für alle «high volume» (keine Zulassung für Abirateron, weniger für Docetaxel empfohlen).

Metachronisches «low/high volume» mHSPC: Enzalutamid, Apalutamid.

Stets Androgendevprivationstherapie (ADT) – GnHR Agonist/Antagonist, Orchiectomie.

Nächste Revolution bei de novo «high volume» mHSPC Kombinationstherapie – Triplet?

Ist sie die nächste Revolution beim de novo «high volume» mHSPC? Je mehr Medikamente kombiniert werden, desto besser? Wem anbieten und Toxizitätsbedenken?

Kandidaten für einen Triplet-PEACE-1-Ansatz: Alle de novo und «high volume» Patienten (off-label.) Fitte Patienten und keine speziellen Kontraindikationen für beide Medikamente plus Prednison, viszerale Metastasen? Knochengesundheit beobachten und evaluieren.

Bewusstsein für den erheblichen Nutzen der verfügbaren Behandlungen für Patienten mit mHSPC

TAB. 1 Zusammenfassung aller HR (OS) und 95% CI ADT + mHSPC Daten				
M1HSPC	Alle M1	High volume/ Risiko/Belastung	Low volume/ Risiko/Belastung	Metachronisch (meist low volume)
CHAARTED DOCE	0.72 (0.59-0.899)	0.63 (0.5-0.79)	1.04 (0.7-1.55)	Hohes Volumen: 0.72 (0.36-1.41) Niedriges Volumen: 1.25 (0.6-2.6)
STAMPEDE DOCE	0.81 (0.69-0.95)	0.81 (0.54-1.02)	0.76 (0.54-1.07)	0.94 (0.79-1.11)
LATITUDE-Abi (Alle de novo)	0.66 (0.58-0.178)	0.62 (0.52-0.74)	0.72 (0.47-1.10)	N/A
Stampede-Abi (alle de novo)	0.60 (0.49-0.71)	0.54 (0.43-0.69)	0.55 (0.43-1.0)	N/A
ENZAMET-Enza (45% conc doc)	0.67 (0.52-0.86)	0.53 (0.42-1.09)	0.39 (0.21-	0.56 (0.29-1.06) Low Volume: 0.4 (0.16-0.979)
ARCHES-Enza (18% prior doc)	0.66 (0.53-0.81)	0.66 (0.52-0.83)	0.71 (0.43-1.0)	N/A (ausstehend)
TITAN-Apa (16% prior doc)	0.65 (0.53-0.79)	0.7 (0.56-0.88)	0.52 (0.35-0.79)	0.39 (0.22-0.69)
PEACE-1-Doce-Abi+/- RT (alle de novo)	0.75 (0.59-0.95)	0.72 (0.55-0.95)	0.83 (0.5-1.38)	N/A

TAB. 2 ADT + Docetaxel +/- neue hormonelle Wirkstoffe bei mHSPC				
	Studie		rPFS (HR)	OS(HR)
ENZAMET: längere Lesezeit abwarten Docetaxel + Enzalutaid PEACE-1: Lebensqualität erwartet, RT-Daten	ADT+Docetaxel +/-Enzalutamid -ENZAMET ADT+Docetaxel +/-Abirateron -PEACE-1	~45%; 500 Pat. Gleichzeitig Docetaxel ~750 Pat. Docetaxel	0.48 0.5	0.9 bei IA (längerer Follow-up mit 470 Ereignissen Ausstehend)
ARASENS: Daten 2022 erwartet	ADT+Docetaxel +/- Darolutamid -ARASENS	1300 Pat. Gleichzeitig Docetaxel	Ausstehend	Ausstehend

Diese haben für Patienten mit mHSPC einen erheblichen Nutzen. «ADT plus» ist der absolute Standard 2021. ADT allein sollte die Ausnahme sein.

Sorgfältige Auswahl des richtigen Medikaments, Ausgangslage, Präventivmassnahmen (nicht vergessen: Langzeitbehandlung bis zu 2-3 Jahren).

Fall 1: Metachronisches mHSPC

Vorgestellt von **PD Dr. med. Ursula Vogl**, Bellinzona.
65 Jahre alter Patient, Kastanienröster, verheiratet, 2 Kinder, negative Familienanamnese für Tumor.
Im Jahre 2010 Prostatabiopsie, Azinusadenokarzinom, Gleason Score 4 + 5 = 9, cT2, cN0, cM0, PSA: 22ng/ml.
EAU, NCCN: hohes Risiko. Prostatektomie und extensive Lymphadenektomie im August 2010. Gleason Score 4 + 5 = 9, pT2c, pN0, R1.
Komorbiditäten: Koronare Artheropathie, Stent 2006, Clopidogrel, Hypertonie, Übergewicht, BMI 34, Diabetes Typ2

Adjuvante Radiotherapie Protokoll EORT 22043-30041, ADT (10/2010 – 12/2010) 564 Gy ohne ADT.

Unmittelbare oder frühe Salvage-Therapie, postoperative externe Radiotherapie kombiniert mit gleichzeitiger und adjuvanter hor-

monaler Behandlung im Vergleich zu unmittelbarer oder früher postoperativer externer Salvage-Radiotherapie allein bei pT3a-b R0-1 cNOMO/pT2R1 cNOMO, Gleason Score 5-10 Prostatakarzinom, eine Phase-III-Studie.

PSA post Prostatektomie

28.9.2010: 0.467mg/L (2 Monate post OP)

PSA post adjuvante Radiotherapie

18.11.2011: 0.26ng/ml	08/2014:0.467ng/ml
02.06.2011: 0.07ng/ml	10/2014:0.125ng/ml
15.11.2011: 0.01ng/ml	12/2014:0.201ng/ml
16.05.2012; <0.01ng/ml	06/2015:0.395ng/ml
06/2013: 0.057ng/ml	11/2015:0.482ng/ml
05/2014: 0.175ng/ml	

Cholin PET 2018 (PSA 1,1ng/ml): Aufnahme Prostata-Loge: SUV 6.5. Diskussion erneute Bestrahlung vs. ADT vs. Beobachtung (Patient asymptomatisch) → Beobachtung

Diskussion Fall 1

65-jähriger asymptomatischer Patient, kardiovaskuläre Krankheit, Diabetes, Übergewicht, metachronische Metastasen, Gleason Score 9. PSA 2.34ng/ml, «high volume» gemäss PSMA PET CT, «low volume» gemäss konventionellem Imaging.

Welche Behandlungsempfehlung?

- 1) ADT allein
- 2) ADT plus Androgenrezeptor (AR)-Signalweg-Inhibitor (Apalutamid/Enzalutamid)
- 3) ADT plus AR-Signalweg-Inhibitor (Abirateron/Prednison)
- 4) ADT plus Docetaxel
- 5) ADT plus Docetaxel, gefolgt von Apalutamid oder Enzalutamid
- 6) ADT plus Docetaxel plus Abirateron/Prednison

Behandlungsempfehlung im multidisziplinären Team (MDT)

2): 64%; 6):14%;1), 3), 5): 7%; 4): 0%.

Paneldiskussion

Prof. Eberli befürwortete die radikale Prostatektomie. Das Problem der Diagnostik ist bekannt, das PSMA-PET CT ist indessen derzeit die beste Methode, so PD Irene Burger. Die Rippen sind in der Bildgebung schwach ausgebildet und es gilt daher, die Läsionen mit viel Sorgfalt zu beurteilen. Wenn wir glauben, dass die Krankheit genügend lokalisiert ist für eine zielgerichtete Therapie, ist PET richtig. Wenn es aber um Tumorlast geht, mag ein Knochenscan oder CT-Scan richtig sein. Für Staging ist dies aber nicht geeignet. Die Bandbreite des Stagings mit verschiedenen bildgebenden Verfahren erweist sich als schwierig.

Was die systemische Therapie anbelangt, sind Triplet-Therapie und ADT allein nicht adäquat, so PD Dr. med. Aurelius Omlin, der auf intermittierende Therapie als Minimum gehen würde. Abirateron ist für die Indikation nicht zugelassen, so würde man vermutlich Apalutamid oder Enzalutamid geben.

Fall 2: Oligometastatisch

Vorgestellt von **Prof. Dr. med. Thomas Zilli**, Genf.

Vor 5 Jahren: 74-jähriger gesunder Mann mit Prostata-Adenokarzinom (ISUP Grad 2), Gleason 3+4, PSA 11.4ng/ml, cT2b (frühes mrT3a) cN0 cM0.

Behandlung nach MDT Diskussion: Prostata SBRT 36.25 Gy/5fx + 6 Monate ADT (LH-RH Agonisten)

PSA Evolution

Vor 4 Jahren PSA: 0.18ng/ml

Vor 3 Jahren PSA: 0.2ng/ml

Vor 2 Jahren PSA: 0.53ng/ml

Vor einem Jahr PSA: 0.68ng/ml

Vor 6 Monaten PSA:1.75ng/ml

Folgeinformation: Heute PSA:5.71ng/ml – PSA Doubling Time 6 Monate. Patient asymptomatisch, sonst fit, keine relevanten Komorbiditäten.

Welche Behandlungsempfehlung im multidisziplinären Team?

- 1) ADT allein
- 2) ADT plus systemischen Wirkstoff
- 3) Nur fokale SBRT an den Knotenläsionen
- 4) ADT plus fokale SBRT
- 5) Salvage Lymphknotendisektion
- 6) ADT plus elektive Beckenknoten-Bestrahlung

Behandlungsempfehlung im MDT (wenn keine Studien vorhanden sind)

6): 31%; 5):23%; 4):15%; 2):15%; 3): 8%.

Paneldiskussion

Prof. Eberli merkte an, dass er die Salvage-Lymphknotendisektion nicht mehr häufig macht. Man müsse zugeben, dass es keine gute Therapie für diesen Fall gibt. Er würde eine Strahlentherapie vorschlagen. Was die systemische Therapie anbelangt, bemerkte PD Vogel, dass die «PSA Doubling Time» entscheidend ist (im vorliegenden Fall 6 Monate). Sie würde auf ADT plus SBRT gehen. Es stellt sich bei «low volume» metachronische Krankheit die Frage, warum nicht zusätzlich ein AR-zielgerichteter Wirkstoff oder nur ADT plus AR-Signalweginhibitor zu wählen ist. Die beste Evidenz, die wir haben, so PD Omlin, ist SRBT plus 2 Jahre Apalutamid oder Enzalutamid. Das Problem ist, dass man nie mehr stoppen würde. Dieser Patient ist wegen seines Alters ein Kandidat für eine intermittierende Therapie oder ein Stopp der systemischen Therapie. Als Urologe möchte Prof Eberli festhalten, dass dieser Patient, wenn er keinen Lymphknotenbefall hätte, mit HIFU behandelt würde. Die Hälfte seiner Patienten wären so krebsfrei.

Fall 3: Synchrones metastasierendes hormonsensitives Prostatakarzinom

Vorgestellt von **PD Dr. Aurelius Omlin**.

Es handelt sich um einen «high volume»-Fall, einen 62 Jahre alten IT-Spezialisten mit de novo synchronem metastasierendem hormonsensitivem Prostatakarzinom. Gleason Score 9 (4+5), WHO/SUP Grad 5, PSA 170 ng/ml (norm <2ng/ml), NSE 15.5 (norm <12.5ng/l) Testosteron 11.9nmol/l (norm 9.7-38nmol/l).

Metastasen in Knochen (teilweise osteolytisch), Lunge, Leber. Entspricht den Kriterien für «high volume» und Hochrisiko.

Molekulare Pathologie: PMS2 nur partiell positiv, Instabilität von 1/5 Mikrosatelliten (MSI niedrig), ERG/TMPRSS2 Fusion.

Welche Behandlungsempfehlung im MDT?

- 1) ADT allein
- 2) ADT plus AR-Signalweg-Inhibitor (Abirateron/Apalutamid/Enzalutamid)
- 3) ADT plus Docetaxel



Abb. 1: Michael Schenk fasste das Tumorboard graphisch zusammen.

- 4) ADT plus Docetaxel, gefolgt von Apalutamid oder Enzalutamid
- 5) ADT plus Docetaxel plus Abirateron/Prednison

Empfehlung

4):35%; 5): 31%; 2):25%; 1): 6%; 3): 0%.

Paneldiskussion

PD Vogl war erstaunt, dass bei einem 62-Jährigen kein PSA-Wert vorgängig erhoben wurde und er sich mit einem PSA von 170ng/ml präsentiert. Dazu muss festgehalten werden, dass es in der Schweiz keine Standardempfehlung für ein PSA-Screening gibt. PD Vogl würde dem Patienten eine Triplet-Therapie geben. Dies ist immer noch off Label. Prof. Eberli mahnte, dass die Toxizität berücksichtigt werden muss. Er fand, dass bei einem Patienten, der sich gesund in der Praxis präsentiert, psychologische Aspekte beachtet werden sollten. Er würde ihm daher keine Triplet-Therapie, sondern alle drei Substanzen geben, aber nacheinander.

mHSPC-Zukunftsaussichten

Unerfüllte medizinische Bedürfnisse:

1. Tägliche klinische Praxis
2. Klinische Studienresultate mit mHSPC, die im 2022 erwartet werden

Unerfüllte Bedürfnisse in der täglichen klinischen Praxis: Jeden Patienten in einem interdisziplinären Board vorstellen (wenn möglich). Expertise in Nuklearmedizin und Radiologie ist für die Inter-

pretation vor allem im Next-Generation-Imaging erforderlich. Informierte Patientenentscheidung (-Vorzug), beste individuelle Behandlung, zusätzliche Fachleute berücksichtigen, z.B. Geriater, Genetiker, Pharmazeut, Kardiologe, Neurologe etc. von der Patientensituation abhängig

Klinische Studien, deren Resultate erwartet werden

Kombination von Docetaxel mit anderen neuen hormonellen Wirkstoffen siehe Tabelle 2.

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

Quelle: Satellitensymposium von Astellas «mHSPC, treatments and patients», SOHC 19.11.2021



«info@onkologie» und Schweizer Krebsbulletin fusionieren: ab 2022 info@ONCO-SUISSE

Sie wissen es bereits: Ab kommenden Jahr werden «info@onkologie» und Schweizer Krebsbulletin fusionieren und in einem Heft als «info@ONCO-SUISSE» erscheinen. Das heisst, Sie halten nach 11 Jahrgängen die letzte Ausgabe von info@onkologie in den Händen, die aber auch unter

neuem Namen die bewährte Fortbildungszeitschrift bleiben wird, federführend gestaltet von Prof. Thomas Cerny, Prof. Roger von Moos, Prof. Daniel Aebersold und Prof. Jakob Passweg.

Nun wird sie als neues Organ der Oncosuisse erweitert und zusätzlich offizielle Kommunikationsplattform und Forum aller beteiligten Gesellschaften und Verbände. Dafür erscheint «info@ONCO-SUISSE» im 2022 neu mit acht Ausgaben.

Wir freuen uns auf die Zusammenarbeit mit den neuen Gesellschaften, während SAKK und Krebsliga schon seit Jahren in info@onkologie aktiv sind – und die neue Vielfalt des Hefts.

So werden wir zum Beispiel wie im Schweizer Krebsbulletin den Pressespiegel fortführen. Direkt aktuell steht die Homepage von info@ONCO-SUISSE zur Verfügung. Hier finden Sie weiterhin alle Beiträge der aktuellen Ausgaben und aller bisherigen Hefte. Registrieren Sie sich hierfür unter www.medinfo-verlag.ch und laden Sie sich die medinfo-App herunter, um jederzeit auch mobil auf die Inhalte zugreifen zu können.

Wir würden uns freuen – insbesondere auch darüber, Sie als AbonnentIn begrüßen zu dürfen, um keine Ausgabe von info@ONCO-SUISSE zu verpassen, falls Sie nicht schon treue LeserIn sind. Für die bisherigen AbonnentInnen ändert sich «nur» der Name Ihrer Fortbildungszeitschrift, die nun 8x im Jahr mit der Oncosuisse noch viel weiter als bisher über «den medizinischen Tellerrand hinausschaut».

Ihre

 Eleonore E. Droux

«info@ONCO-SUISSE» Ich möchte keine Ausgabe der Zeitschrift «info@ONCO-SUISSE» verpassen und wünsche ein Jahresabonnement (8 Ausgaben/Jahr, plus 4 Kongresszeitungen) zum Preis von Fr. 95.–.

www.medinfo-verlag.ch

Highlights of EHA, ESTRO, ESMO & ASCO

The Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) launched the Young Oncology Academy, a mentoring program for young oncologists, since 2016. The program is aimed for residents at the beginning of their medical career with a clear focus on cancer medicine, hematology or radio-oncology, who would like to actively contribute to clinical and translational research. In 2021, 10 mentees successfully concluded the program. As part of the program, the participants write a short review paper about an abstract in 2021.

ESMO Congress 2021 – Genitourinary Cancer

Author: **Dr. med. Katharina Hoppe**

Department of Oncology Stadtspital Triemli Zürich

Mentor: **PD Dr. med. Richard Cathomas**

Department of Oncology Cantonal Hospital Graubünden, Chur

PEACE-1 – Karim Fizazi presented this phase 3 trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC). 1173 Patients with mCSPC were randomized to either standard of care (SOC) or SOC and abiraterone and/or local radiotherapy. The SOC changed during recruitment from ADT alone to ADT and Docetaxel by the results of STAMPEDE and LATITUDE. There was no interaction between abiraterone and radiotherapy regarding Overall survival (OS). Therefore, the two abiraterone arms were pooled. Coprimary endpoints were radiographic progression free survival (rPFS) and OS. The results of 710 patients who received ADT and Docetaxel as SOC were presented. The data for radiotherapy are still immature. In the triple therapy group mOS was not reached vs. 4.4 years (HR 0.75, 95% CI: 0.59-0.96, p=0.021) in the ADT and docetaxel group. The subgroup analyses in patients with high volume disease showed a significant and clinical meaningful prolongation of OS with an improvement from 3.5 to 5.1 years (HR 0.72, 95% CI: 0.55 – 0.95) when adding abiraterone to ADT and docetaxel. Notable is that the difference remains even when 81% of the patients in the SOC group received a next hormonal agent in a later line, emphasizing the benefit of a more intensive therapy at an earlier stage even more.

The results of the PEACE1 trial are practice changing regarding the triple therapy of ADT, Docetaxel and abiraterone in men with de novo mCSPC with high volume disease.

Vesper Trial – In this open label Phase III trial by the French study group, 500 patients with muscle-invasive bladder cancer were randomized to receive 6 cycles of dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin (dd-MVAC) every 2 weeks or 4 cycles of gemcitabine and cisplatin (GC) every 3 weeks before or after cystectomy. The primary endpoint was PFS after 3 years.

A trend towards improved PFS in the dd-MVAC arm was found in the overall population. In the neoadjuvant treatment group, the

3-year-PFS was significantly higher for dd-MVAC vs GC with 66% vs 56% (HR 0.70 (95% CI, 0.51 – 0.96) p=0.025). The secondary endpoint OS is not yet mature but preliminary data point towards a benefit with a HR = 0.66. Notable is the higher rate of side effects with only 60% in the ddMVAC group completing the 6 cycles.

In conclusion, ddMVAC is an option for very fit and highly motivated patients as a neoadjuvant treatment of muscle invasive bladder cancer.

SAKK 01/10 – The current standard of care in Seminoma IIA/B is 3-4 cycles platin-based chemotherapy or radiotherapy of the para-aortal/pelvic lymph nodes, with cure rates exceeding 90%. The high cure rates come at the price of a higher rate of short- and long-term toxicity like mucositis, febrile neutropenia, renal impairment, polyneuropathy, secondary malignancies (1).

The investigators intended to lower the risk of short and long term toxicity but preserve the high efficacy. This phase II trial treated 116 patients with 1 cycle of carboplatin AUC 7, followed by involved-node RT (IIA: 30 Gy; IIB: 36 Gy).

Primary endpoint was 3-years PFS with a target of 95% (lower limit CI 90%). 3-years PFS is 93.7% (90% CI [88.5%, 96.6%]), IIA: 95.2% (90% CI [85.5%, 98.5%]), IIB: 92.6% (90% CI [85.1%, 96.4%]). During treatment, only 8,4% grade 3 or grade 4 adverse events occurred, mainly neutro- and thrombocytopenia and 51,7% had no adverse event at all. No adverse event of any stage was present after treatment was completed.

The regime is less toxic than the standard of care, while still providing very high cure rates. In case of recurrence, chemotherapy as a curative option is still feasible.

In conclusion, especially in the seminoma stage IIA, the de-escalated treatment regimen used in this trial appears as a good treatment option.

Literature:

EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4

EHA Congress 2021: Acute Leukemia

Author: **Dr. med. Astrid Beerlage**
Hämatologie, Universitätsspital Basel
Mentor: **Prof. Dr. med. Urban Novak**
Medizinische Onkologie, Inselspital Bern

While new and immediately practice-changing clinical studies were scarce at this year's EHA meeting, we are presenting three interesting, yet diverse abstracts aiming to improve therapy today, tomorrow and thereafter.

Home-based intensive chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia (AML)

Intensive chemotherapy remains the mainstay of induction therapy in acute myeloid leukemia. Traditionally, patients are hospitalized for weeks until blood count recovery. In this Danish multi-center study by Nørskov et al.¹, 104 patients received this therapy at home via a CADD pump after undergoing an educational program and combined with visits in the outpatient clinic every 2-3 days during neutropenia.

264 treatments were started as an outpatient therapy with patients being at home in 67% (1069 days). 64 treatment cycles were solely managed in the outpatient clinic (24%). Although patients had to come to clinic for non-serious adverse events correlated with the pump system 18 times, no serious adverse events occurred. Patients felt safe and reported improved quality of life and wellbeing.

In conclusion, this study shows that induction chemotherapy is safe and feasible in the setting of a selective patient population with adequate teaching as well as a trained team of nurses and doctors.

Interim results of a Phase II Study of Blinatumomab plus Ponatinib for Philadelphia positive acute lymphoblastic Leukemia (Ph+ ALL)

The combination of the bispecific anti-CD19/CD3 antibody Blinatumomab with the tyrosine kinase inhibitor (TKI) Dasatinib shows impressive response rates in newly diagnosed patients with Ph+ ALL (2). In this study, Short et al.³ investigate the efficacy of a combination of Blinatumomab and Ponatinib in the frontline and relapsed/ refractory setting for patients Ph+ ALL and CML in blast phase.

A complete remission (CR) was achieved in 96% (partially with incomplete platelet recovery) and 79% had a complete molecular response. 19 out of 20 patients in the frontline setting are in

ongoing response without hematopoietic stem cell transplantation with a median complete CR of 6 month (1-33 month).

In summary, this study is a proof of concept for the combination of Blinatumomab with available TKI as induction therapy in Ph+ ALL, which is likely to be practice changing soon.

Phase 1b results of the first-in class Anti-CD47 antibody Magrolimab with Azacitidine in AML

With still limited therapeutic options for elderly or unfit patients with AML, improvement is urgently needed. Magrolimab is an antibody blocking the "do not eat me" CD47 signal overexpressed in AML and several other cancers, thereby leading to increased phagocytosis. This is especially interesting as targeted therapies have almost exclusively involved cells of the adaptive immune system so far.

Sallman et al. presented first data of a combination therapy of Magrolimab with Azacitidine in patients with AML and high risk myelodysplastic syndrome (MDS) at ASH last year 4, with an ongoing phase 3 trial in higher risk MDS presented at EHA this year 5.

The preliminary data of 64 patients shows an overall response rate of 63 % with a CR rate of 42%. The median time to response was only ~2 months and, importantly, not negatively affected by TP53 mutations.

Although this is still early phase data, Magrolimab is a promising new option for elderly/ unfit AML/ MDS patients in the future.

Literature:

1. EHA 2021 S134 A national Danish proof of concept on feasibility and safety of home-based intensive chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia, K Nørskov et al., Department of Hematology, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Denmark
2. Foà R et al., Dasatinib-Blinatumomab for Ph-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. *N Engl J Med.* 2020 Oct 22;383(17):1613-1623. doi: 10.1056/NEJMoa2016272. PMID: 33085860.
3. EHA 2021 S113 Interim Results of a Phase II Study of Blinatumomab plus Ponatinib for Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia, NJ Short et al., Department of Leukemia, MD Anderson Cancer Center, Houston, USA
4. ASH 2020 Abstract 330 The First-in-Class Anti-CD47 Antibody Magrolimab Combined with Azacitidine Is Well-Tolerated and Effective in AML Patients: Phase 1b Results; Sallman et al., Department of Malignant Hematology, Moffitt Cancer Center, Tampa, USA
5. EHA 2021 PB1624 Magrolimab + Azacitidine versus Acacitidine + Placebo in untreated, higher risk myelodysplastic syndrome: the phase 3 randomized ENHANCE study, G. Garcia-Manero et al., Department of Leukemia MD Anderson Cancer Center, Houston, USA

ESTRO Congress 2021 – Gastro Intestinal Tumors

Author: **Ange MAMPUYA**

Radiation Oncology Service, Lausanne University Hospital,

Francesca Caparrotti

Radiation Oncology Service, Geneva University Hospital.

In this summary, we highlight some of the important gastrointestinal abstracts from the ESTRO 2021 conference.

Surgical Tolerability after Chemoradiotherapy.

Preliminary Data of phase III OPERA in rectal cancer.

Jean Pierre Gerard from Centre Antoine-Lacassagne, in France, presented the preliminary data of the OPERA trial, a phase III study evaluating the benefit of the addition of a contact brachytherapy boost (CXB) to standard chemoradiotherapy (CRT) on organ preservation rate in rectal adenocarcinoma¹. One hundred and forty-two patients with T2/T3a-b < 5 cm, N0-1 (8 mm), M0, distal-middle rectal cancers were included over a five-year period starting in mid-2015. All the patients received CRT (45 Gy in 25 fractions) with concurrent capecitabine (825 mg/m² BID). Randomization was between boost with either external beam radiotherapy (EBRT), 9 Gy in 5 fractions (standard arm) or CXB, 90 Gy in 3 fractions (experimental arm). In the experimental arm, CXB was administered either before or after CRT for tumor < 3 cm and ≥ 3 cm, respectively. Those who achieved partial response, had total mesorectal excision (TME) while those with complete response were offered watch-and-wait strategy. Patients were assessed at week 14, 20 and 24 using palpation, proctoscopy and MRI. Thirty out of 142 patients received TME, 70% of which had anterior resection; median hospital stay was 9.5 days. Second surgery was performed in 3 patients (10%) and medical toxicity was observed in 4 patients (13%). No death was observed at day 30. Clinical complete response (cCR) at 24 week was 81% in all the 142 patients and 91% in the subset of patients with tumor < 3 cm. Overall, 85% of patients scored less than 30 at the Low Anterior Resection Syndrome score (LARS Score). In conclusion, surgical tolerability after CRT +/- CXB was acceptable with no excess toxicity. For early T2-T3ab < 3 cm, organ preservation was possible in more than 90% of cases. Therefore, non-operative modality should be considered for this subset of patients.

Dose escalated chemoradiotherapy in esophageal cancer: randomized phase 2/3 CONCORDE trial

The Concorde trial was presented by Giles Crehange². It addresses the question of dose escalation in locally advanced esophageal

cancer unsuitable for surgery. Two hundred and seventeen patients with stage I-III biopsy proven esophageal carcinoma were included. All patients received 40 Gy in 20 fractions elective nodal irradiation with concomitant chemotherapy by FOLFOX-4 for 3 courses followed by 3 adjuvant courses. Randomization was between boost with either 10 Gy in 5 fractions (standard arm) or 26 Gy in 13 fractions (experimental arm). Patients were essentially male (81.6%) with stage III (74% vs 26% for stage I-II) squamous cell carcinoma (88.4%) mostly treated with IMRT/VMAT (80.1%). There was no difference in acute ($p = 0.390$), although there were more patients with grade 3 dysphagia (63% vs 48.8%) in the experimental arm, and late toxicities ($p = 0.253$), between the two groups. Planned radiotherapy dose per protocol was not delivered in 15.3% in the standard arm and in 23.1% in the experimental arm ($p = 0.27$). No significant differences in the causes of deaths were observed between the 2 groups ($p = 0.78$). Median overall survival was 25.2 months (95% CI 17.8-NR) in the in the standard arm and 23.5 months (95% CI 14.5-32.2) in the experimental arm (HR 1.14, 95% CI 0.82-1.59; $p = 0.44$). Median overall survival was 19.7 months with 3D conformal (95% CI 12.4-27.3) and 25.5 months (95% CI 18.5-NR) with IMRT ($p = 0.07$).

Investigators concluded that dose escalated chemoradiotherapy delivering 66 Gy could be delivered without significant increase in acute and late toxicity and no significant differences in the causes of death between the 2 study arms. Overall survival was similar between the 2 treatment arms with a trend toward better survival with IMRT.

Acknowledgements

I would like to thank SAKK YOA for the opportunity of the scholarship and my mentor, Francesca Caparrotti, for her support.

Literature:

1. J. Gerard, N. Barbet, B. Thamphya, A. Dhadda, N. Magné, L. Mineur, M. Deberne, T. Zilli, A. Sun Myint. PH-0110 Surgical Tolerability after Chemoradiotherapy. Preliminary Data of phase III OPERA in rectal cancer; vol 161, supplement 1, Pages S80-S81, August 01, 2021.
2. Gilles Crehange, Che M'vondo, Aurélie Bertaut, Renata Pereira, Emmanuel Rio, Didier Peiffert, Kemara Gnep, Karen Benezery, Philippe Ronchin, Georges Noel, Laurent Mineur, Antoine Drouillard, Julie Blanc, Magali Rouffiac, Jihane Boustani. OC-0336 Dose escalated chemoradiotherapy in esophageal cancer: randomized phase 2/3 CONCORDE trial. Vol 161, Supplement 1, Pages S249-S250, 2021, August 01, 2021.



ESMO Congress 2020 – Head & Neck Cancer

Author: **Vassilis Genoud**, MD, PhD, Hôpitaux Universitaires de Genève, Department of Medical Oncology

Mentor: **Prof. Dr. med. Miklos Pless**, Medizinische Onkologie, Kantonsspital Winterthur

Supervisor: **Dr. Tamara Rordorf**

Background

Immunotherapy is reshaping the way we treat patients in oncology, and has already a firmly established place for multiple indications in cancer. Here we discuss 2 abstracts presented at ESMO 2021, evaluating the possible additional role of immunotherapy for head and neck cancers.

- 1) LBA35 – J. Bourhis : Avelumab-cetuximab-radiotherapy versus standard of care in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck (LA-SCCHN): Randomized phase III GORTEC-REACH trial

This abstract presented by Jean Bourhis evaluates the adjunction of avelumab concomitantly to radiotherapy (RT) and cetuximab and followed for 12 months of avelumab maintenance for LA-SCCHN. Control groups were standard of care cisplatin and RT for cisplatin eligible patients, or cetuximab and RT for cisplatin ineligible patients. The primary endpoint was progression free survival (PFS) and one of the secondary endpoints was distant metastasis progression (DMP). For the Cisplatin eligible patients, the futility boundary was crossed at 1 year of PFS with a hazard ratio (HR) of 1.27. For the cisplatin ineligible patients no differences were noted as the 2 years PFS was 31% in the experimental group versus 44% in the control group with a p value of 0.14. On the other hand, the cumulative incidence of DMP at 42 months of follow-up was 5.4% for the avelumab group versus 14.3% in the control group (p=0.007). In summary, this trial is negative and did not show any benefit of adding avelumab in combination to cetuximab and radiotherapy, followed by a 12 months maintenance. We can question the choice of the cisplatin unfit control group for which carboplatin is often preferred to cetuximab in daily practice. Moreover, the Javelin 100 H&N study recently published [1], was also negative for the same indication, but a subgroup analysis could identify that patients with a high PD-L1 expression ($\geq 25\%$) tend to benefit more from the addition of avelumab. This subgroup analysis was not available in this trial.

- 2) LBA36 – A. Argiris : Nivolumab (N) + ipilimumab (I) vs EXTREME as first-line (1L) treatment (tx) for recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN): Final results of CheckMate 651

In this abstract presented by Athanassios Argiris, the authors studied the efficacy of ipilimumab and nivolumab (IPI NIVO) for 2 years in R/M SCCHN patients, compared to the standard of care EXTREME chemotherapy regimen (5FU, Cisplatin/Carboplatin and Cetuximab). Two primary endpoints were pre-specified, overall survival (OS) and OS for patients with a PD-L1 combined positive score (CPS) ≥ 20 . In the full cohort, no benefit of IPI NIVO was found on OS, but in the CPS ≥ 20 group, IPI NIVO performed better with a median OS of 17.6 months compared to 14.6 months in the EXTREME group (p=0.0469). Careful analysis of the data shows a crossover of 46% from EXTREME to immunotherapy that may have decreased the benefit of IPI NIVO, but better represents the real world situation. Moreover, as usual for clinical trials evaluating chemotherapy versus IO, we note an early crossing of the curves. Notably, the IPI NIVO patients seem to have a better self-rated health status as evaluated with patient-reported outcomes, and the treatment related adverse events (TRAE) were comparable, except for Serious TRAE, which were more frequent in the chemotherapy cohort (16 vs 28%). In the end this study confirms what was known from the Keynote 048 study [2], as Pembrolizumab was also superior to EXTREME for CPS ≥ 20 patients. Of note, in the Keynote 048 study, a combination of Pembrolizumab with Carboplatin and 5FU was also superior to chemotherapy alone for CPS >1 patients, but no chemotherapy combination group was present in this abstract.

Conclusion

Both abstracts are not practice changing, but strengthen the position of immune checkpoint inhibitors especially for R/M SCCHN patients, with a new option of IPI NIVO in patients with PD-L1 CPS ≥ 20 , even though Pembrolizumab monotherapy is already approved, and is expected to be tolerated better.

Acknowledgements

I would like to thank the SAKK and the sponsors for the great opportunity to be part of the Young Oncology Academy, especially to my mentor Prof. Miklos Pless and also Dr. Tamara Rordorf for her supervision.

Literature:

1. Lee, N.Y., et al., Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2021. 22(4): p. 450-462.
2. Burtress, B., et al., Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 2019. 394(10212): p. 1915-1928.



Oncology highlights of the Year 2021– Lung Cancer

Author: **Dr. med. Laura Boos**

MHBA, Zentrum für Onkologie/Hämätologie, Kantonsspital Baden

Mentor: **Prof. Dr. med. Miklos Pless**

Medizinische Onkologie, Kantonsspital Winterthur

IMpower 010 Trial

IMpower 010 is an ongoing phase III trial with a randomised, multicentre, open-label design, investigating the role of atezolizumab after adjuvant cisplatinum-based chemotherapy (chemo) in patients who underwent complete resection of a stage IB – IIIA non-small-cell lung cancer (NSCLC)^{1,2}.

1005 patients were randomised 1:1 into receiving atezolizumab versus surveillance following 1-4 cycles of chemo after curatively intended resection. The primary endpoint was disease-free survival (DFS), which was tested hierarchically:

- 1) in the stage II-IIIa population with PD-L1 expression of $\geq 1\%$ (on tumour cells (TC))
- 2) in all stage II-IIIa patients
- 3) in the intention to treat population (ITT), i.e. all patients stage IB – IIIA.

Secondary endpoints include overall survival (OS) in the ITT and DFS in the PD-L1 TC $\geq 50\%$ stage II - IIIa population.

In the planned interim analysis DFS was significantly and meaningfully improved in stage II-IIIa PD-L1 $\geq 1\%$ cases and all randomised stage II-IIIa cases resulting in a 34% and 21% risk reduction in the risk of disease recurrence or death. The required significance level for a DFS benefit was not reached in the ITT population (alpha spending for hierarchical testing). DFS and OS data collection are ongoing.

Table 1. Disease-free survival in the atezolizumab and control group. Data cut-off 21/01/2021. NE, not estimable. ITT, intention to treat.

The effect of adjuvant atezolizumab seemed to depend on the expression of PD-L1: for stage II - IIIa patients, whose tumours showed a PD-L1 expression of $\geq 50\%$ the unstratified HR was 0.43 (95% CI: 0.27 – 0.68). In an exploratory post-hoc analysis on the stage II-IIIa population with PD-L1 expression of 1-49% the unstratified HR was 0.87 (95% CI 0.60, 1.26), whereas a HR of 0.97 was

found for patients with stage II – IIIa disease and PD-L1 $< 1\%$ (95% CI: 0.72, 1.31).

Further exploratory endpoints were reported, such as the disease relapse pattern (locoregional only vs. distant only vs. locoregional and distant): there seemed to be no effect of atezolizumab on the relapse pattern.

A small cohort of EGFR mutated cases (n =43) were included in the trial: in stage II-IIIa patients, whose tumours showed a PD-L1 expression $\geq 1\%$, DFS appeared to be similar in patients with EGFR-positive, EGFR-negative and EGFR-unknown status. However, at this time – following the results of the ADAURA trial – Osimertinib remains the first treatment choice for EGFR-positive NSCLC.

Conclusion

The IMpower 010 trial is the first positive phase III trial of adjuvant immunotherapy after surgical resection and adjuvant chemo in patients with stage IB-IIIa NSCLC. This effect seems to be predominantly carried by the stage II – IIIa cases with a PD-L1 expression $\geq 50\%$, atezolizumab could become standard of care in this setting. For patients with tumours expressing PD-L1 in 1-49% of TC, however, the role of PD-L1 will remain a topic of discussion and more mature data will be needed to use this biomarker to tailor individual treatment approaches for NSCLC patients. Furthermore, although DFS can facilitate a timely implementation of new therapies, it has not been established as a reliable surrogate marker for OS in NSCLC; OS remains the gold standard for establishing new standards of care in the adjuvant setting.

Literature:

1. Felip E et al. IMpower 010 : patterns of relapse and subsequent therapy from a Phase III study of atezolizumab (atezo) vs best supportive care (BSC) after adjuvant chemotherapy (chemo) in stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). ESMO Congress 2021. Abstract LBA9
2. Wakalee HA et al. IMpower 010 : Primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of Clinical Oncology 2021 39 :15_suppl, 8500-8500.
3. Wu YL et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2020 ; 383 :1711-1723

	stage II - IIIa, PD-L1 $\geq 1\%$ (median follow-up 32.8 mo)		stage II - IIIa, all-randomised (median follow-up 32.2 mo)		stage IB- IIIa, ITT (median follow-up 32.2 mo)	
	atezolizumab (n=248)	control (n=228)	atezolizumab (n=442)	control (n=440)	atezolizumab (n=507)	control (n=498)
median DFS	NE (36.1, NE)	35.3 (29.0, NE)	42.3 (36.0, NE)	35.3 (30.4, 46.4)	NE (36.1, NE)	37.2 (31.6, NE)
stratified HR (95% CI)	0.66 (0.50, 0.88)		0.79 (0.64, 0.96)		0.81 (0.67, 0.99)	
P value	0.004		0.02		0.04	

Highlights of ESMO & ASCO 2021 on Upper Gastrointestinal malignancies

Author: **Panagiotis Ntellas¹, Ulrich Güller²**

¹MD, Department of Medical Oncology, University Hospital of Ioannina (Greece)

²Prof. Dr. med. Chief of Center for Oncology & Hematology, Spital STS AG, Thun (Switzerland) and Visceral Surgery and Medicine, Inselspital Bern, Bern (Switzerland)

Introduction

The worldwide burden of upper gastrointestinal malignancies is substantial. In 2020 gastric cancer (GC) was the 5th most frequently diagnosed cancer and the 4th leading cause of cancer death (1). Similarly esophageal cancer (EC) ranked 7th in terms of incidence and 6th in terms of mortality (1). Adenocarcinomas (ADC) and squamous cell carcinomas (SCC) are the most frequent histologies; 90% of GC are ADC, and the incidence of gastro-esophageal junction (GEJ) ADC has been rising in westernized societies (2,3). Platinum based chemotherapy has been the standard of care for the past decade for patients with metastatic, HER2-negative GC/GEJ ADC (3,4). However, survival has remained dismal, with a median OS of less than 12 months (4,5). Likewise, outcomes of patients with stage II/III EC/GEJC and non-complete pathologic remission after tri-modality therapy (i.e. chemoradiation & surgery) are poor with high recurrence rates (6–8). Until last year there were no established adjuvant treatments for the 70–75% of patients that present with incomplete pathologic response, and close observation is the only alternative (6–9). CM-649 and CM-577 have addressed these relevant unmet medical needs and were presented at the Annual Conferences of ESMO & ASCO 2021, respectively.

Checkmate 649

CM-649 is a phase 3, 1st line, 3-arm RCT that randomized patients with locally advanced, unresectable or metastatic GC/GEJ ADC to standard chemotherapy with CAPOX or FOLFOX versus chemo plus nivolumab (NIVO) versus double immunotherapy with NIVO plus ipilimumab (IPI) [5]. The study met both its primary endpoints demonstrating superiority for the NIVO/chemotherapy

arm vs chemotherapy alone in terms of OS (HR 0.7, 95%CI 0.61-0.81) and PFS (HR 0.79, 95%CI 0.71-0.88) for patients with CPS \geq 5. However, the addition of NIVO did not improve OS or PFS for patients with CPS < 5. The NIVO & IPI arm was closed early due to high toxicity and lack of efficacy. NIVO & IPI did not provide any meaningful improvement in OS and was inferior to chemotherapy in terms of PFS. However, MSI-high patients demonstrated superior OS, PFS and ORR, both with NIVO/chemo and NIVO & IPI vs chemotherapy alone.

Checkmate 577

CM-577 is a phase 3 trial randomizing patients with stage II/III E/GEJ ADC (71%) or SCC (29%) who underwent neoadjuvant chemoradiation and R0 resection, but with incomplete pathologic response, to receive 1 year of adjuvant NIVO or placebo. CM-577 met its primary endpoint demonstrating a DFS benefit (HR 0.69, 95%CI 0.56-0.86) for adjuvant NIVO, and a distant metastases-free survival benefit (HR 0.74, 95%CI 0.6-0.92). DFS was improved both for patients with ADC and SCC, however, the benefit was more pronounced for SCC. Similarly, the benefit of adjuvant NIVO was more important in patients with esophageal tumors compared to those with GEJ cancer. In contrary, DFS was not improved for patients with CPS < 5. OS data are not mature yet, however, it is hoped that adjuvant NIVO results in an improvement of the cure rate and does not just postpone recurrence.

Conclusion

In conclusion, 1st line NIVO/chemotherapy provided superior OS and PFS in patients with locally advanced unresectable or metastatic GC/GEJ ADC and a CPS \geq 5. Also, adjuvant NIVO is effective for patients with EC/GEJC who have an incomplete pathologic response after tri-modality therapy, especially for those with CPC \geq 5 and SCCs.

Literatur: am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

VERLAG

Aerzteverlag **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 (WFR)

CHEFREDAKTION & REDAKTION

Thomas Becker, Eleonore E. Droux,
Regula Patscheider, Christoph Sulser

BERICHTERSTATTUNG

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen (WFR)

GRAFIK & GESTALTUNG

Anny Bardill

COPYRIGHT

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

GERICHTSSTAND & ERFÜLLUNGORT

Zürich

DRUCK:

Werner Druck & Medien AG
Kanonenstrasse 32 • 4001 Basel

ISSN: 1664–8390

Beilage zu «info@onkologie»

SOHC
SWISS ONCOLOGY & HEMATOLOGY CONGRESS

2021
SWISS ONCOLOGY & HEMATOLOGY CONGRESS
THE CIRCLE, ZÜRICH AIRPORT

POCKET PROGRAMME

18 NOVEMBER 20 2021

Under the banner "Cancer - The Hidden Heroism" the 4th Swiss Oncology & Hematology Congress offers an attractive three-day programme with special tracks for clinicians and researchers and various opportunities to network.

Features of the programme:

- SOHC general assembly
- SOHC Highlights of the year
- SOHC basic course
- SOHC/SSH current practice sessions
- SSH haemostasis club
- SSH general assembly
- Physio-onc sessions
- Satellite symposia
- SAOK sessions
- SAOK general assembly
- SSH postgraduate education course
- SSH experimental hematology
- NSK sessions
- NSK sessions
- NCCIR sessions
- Awards and oral presentations



ICH HABE

MULTIPLES MYELOM.

ICH HABE **NINLARO®**

NINLARO® (ixazomib) + Rd beim Multiplen Myelom*:

Wirksamkeit eines Triplets¹⁻³ | Handhabbares Verträglichkeitsprofil^{1,3} | Total oral^{1,3}

* Ninlaro® in Kombination mit Lenalidomid (R) und Dexamethason (d) ist die erste komplett orale Dreifachkombinationstherapie mit einem Proteasom-Inhibitor zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiple Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und Hochrisikomerkmale aufweisen, oder die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben.^{2,3}

Referenzen: **1:** Moreau P, et al. for TOURMALINE-MM1 Study Group. Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2016;374(17):1621-1634. **2:** Boudreau JT, et al. Triplet combinations in relapsed/refractory myeloma: update on recent phase 3 trials. *Expert Rev Hematol* 2017;10(3):207-215. **3:** Fachinformation Ninlaro®, www.swissmedicinfo.ch, Stand März 2021.

NINLARO® 2,3, 3 und 4 mg (ixazomibziträt). **I:** In Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiple Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben und Hochrisikomerkmale aufweisen, oder die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben. **D:** Empfohlene Anfangsdosis: 4 mg (eine Kapsel) NINLARO p.o., einmal wöchentlich an den Tagen 1, 8 und 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus. Zusätzliche Informationen zu Lenalidomid und Dexamethason, siehe entsprechende Arzneimittelinformation. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. **W u VM:** Thrombozytopenie, gastrointestinale Toxizitäten, periphere Neuropathie, periphere Ödeme, Schwangerschaft, starke CYP3A-Induktoren. **IA:** Mögliche Interaktion mit starken CYP3A-Induktoren und Inhibitoren. Keine Dosisanpassung bei CYP1A2 Inhibitoren. **S/S:** Während der Schwangerschaft, des Stillens und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, wird NINLARO nicht empfohlen. **UAW:** Sehr häufig (≥1/10): Infektion der oberen Atemwege, Diarrhoe, Verstopfung, Thrombozytopenie, periphere Neuropathie, Übelkeit, periphere Ödeme, Erbrechen, Rückenschmerzen und Rash. Schwerviegender UAWs: Thrombozytopenie (2%) und Diarrhoe (2%). **GF:** Hartkapsel. **Packungen:** Bündelpackung mit 3 einzelnen Blister-Walletpackungen mit je einer Hartkapsel. **Verkaufskategorie:** A. **Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma AG, 8152 Opfikon, Schweiz. **Ausführliche Informationen:** www.swissmedicinfo.ch



Takeda Pharma AG
Thurgauerstrasse 130, 8152 Glattpark (Opfikon)
Tel. 055 451 52 00, Fax 055 451 52 60
www.takeda.ch

Find all relevant information
about Ninlaro® (ixazomib)
TAKEDA-ONCOLOGY.CH



NINLARO®
ixazomib capsules