

First on the dance floor. First-line for prolonged survival. #1-3

Bei erster Gelegenheit mit DARZALEX®, dem ersten CD38-Antikörper
Behandlungsergebnisse im Multiplem Myelom verbessern.*1,2



OS-Rate nach 5 Jahren:¹

66,3 %

MRD-Negativitäts-Rate vs. Rd:¹

> 3X so hoch

Vergleichbares Sicherheitsprofil
mit einer:

Doublette (Rd)¹

Subkutane Applikation:⁴

3–5 Min.

THE
POWER
OF
PURPOSE®

janssen  Oncology
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

 **DARZALEX® SC**
daratumumab subcutaneous

DRd: DARZALEX® in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd); **MRD:** Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); **NTMM:** Nicht-transplantfähiges Multiples Myelom; **OS:** Gesamtüberleben;
Rd: Lenalidomid und Dexamethason; **SC:** Subkutan
* Im NTMM.^{4,5} * In zugelassenen Kombinationen im Vergleich zu denselben Kombinationen ohne DARZALEX®.^{1,2}

REFERENZEN

1. Facon T, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(11): 1582–1596. 2. Mateos MV, et al. Subcutaneous versus intravenous daratumumab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (COLUMBA): a multicentre, open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020 May; 7(5): e370–e380. 3. Mateos MV, et al. Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2020 Jan 11; 395(10218): 132–141. 4. Fachinformation DARZALEX® SC, Injektionslösung (Juli 2022) unter: <http://www.swissmedicinfo.ch/> 5. Fachinformation DARZALEX® (September 2021) unter: <http://www.swissmedicinfo.ch/>

Die Belege können bei der Janssen-Cilag AG angefordert werden.

DARZALEX® SC/DARZALEX®: I: Als Monotherapie für Patienten mit multiplem Myelom (MM), die mind. 3 frühere Therapielinien erhalten haben, einschliesslich >1 Proteasomen-Inhibitoren (PI) und >1 immunmodulatorischen Wirkstoffen (IMiD) oder welche gegenüber >1 PI und IMiD doppel-refraktär waren; in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd) od. Bortezomib und Dexamethason (DvD) für Patienten mit MM, die mind. 1 frühere Therapielinie erhalten haben; in Kombination mit Pomalidomide und Dexamethason (DPd) für Patienten mit MM, die mit einem PI und IMiD vorbehandelt wurden und bei denen während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression auftrat (s.c.); in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd) od. Bortezomib, Melphalan und Prednison (D-VMP) für unbehandelte Patienten mit MM, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. In Kombination mit Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason (D-VCD) für bisher unbehandelte Patienten mit AL-Amyloidose (Leichtketten-Amyloidose), die keine kardiale Erkrankung NYHA Stadium IIIB oder Stadium IV vorweisen (s.c.). **D:** Multiples Myelom: i.v.: Erw. 16 mg/kg KG; s.c.: Erw. 1800 mg. DRd/DPd (4-w. Zyklen) u. Monotherapie: Woche 1–8 qw, Woche 9–24 q2w, ab Woche 25 q4w bis zur Progression; D-VMP (6-w. Zyklen): Woche 1–6 qw, Woche 7–54 q3w, ab Woche 55 q4w bis zur Progression (für VMP-Dos. s. Kompendium); DvD (3-w. Zyklen): Woche 1–9 qw, Woche 10–24 q3w, ab Woche 25 q4w bis zur Progression. AL-Amyloidose: s.c., Erw. 1800 mg. D-VCD (4-w. Zyklen): Woche 1–8 qw, Woche 9–24 q2w, ab Woche 25 q4w bis zur Progression oder bis max. 2 Jahre. **Kt:** Überempfindlichkeit auf Wirkstoff o. einen der Hilfsstoffe. **VM:** Infusionsbedingte Reaktionen (IRRs), Kardiale unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit AL-Amyloidose, Neutropenie bei Patienten mit geringem Körpergewicht, Neutropenie/Thrombozytopenie, Beeinflussung indirekter Coombs-Test, Interferenz Bestimmung vollst. Ansprechens; Verminderte Wirksamkeit bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion; Prophylaxe gegen Reaktivierung von Herpes Zoster Virus; Reaktivierung von Hepatitis B (HBV). Keine Anwendung in Schwangerschaft und während der Stillzeit und in Pat. mit hereditärer Fructoseintoleranz. Weitere VM s. Kompendium. **UAW:** Sehr häufig: Infektion der oberen Atemwege, Bronchitis, Pneumonie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Lymphopenie, Leukopenie, Hypogammaglobulinämie, Appetitmangel, Insomnie, Periphere sensorische Neuropathie, Parästhesie (i.v.), Kopfschmerzen, Hypertonie (i.v.), Husten, Dyspnoe, Diarrhö, Verstopfung, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Rückenschmerzen, Muskelspasmen, Arthralgie, Fatigue, periphere Ödeme, Pyrexie, Asthenie, IRRs. Häufig: Infektion der Harnwege, Influenza, Sepsis, Zytomegalievirus-Infektion (i.v.), Hyperglykämie, Hyperkalzämie, Dehydrierung, Synkope, Schwindel, Parästhesie (s.c.), Vorhofflimmern, Hypertonie (s.c.), Lungenödem, Pankreatitis, Juckreiz, Muskelskelettale Schmerzen im Brustkorb, Schüttelfrost, Reaktionen an der Injektionsstelle. Weitere UAWs. Kompendium. **IA:** Interferenz mit indirektem Coombs-Test und mit SPE- u. IFE-Assays. **Packungen:** i.v. Konzentrat 20 mg/ml in Durchstechflasche zu 5 ml und zu 20 ml. S.c. 1800 mg in Durchstechflasche zu 15 ml. Abgabekatz.: A. Ausföhr. **Informationen:** www.swissmedic.ch oder www.swissmedicinfo.ch. **Zulassungsinhaber:** Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug (CH_CP-268758)



Für weiterführende Informationen
besuchen Sie unsere DARZALEX®
Produktseite.



Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie

Highlights des Jahres



Prof. Ueli Güller

Es ist das fünfte Mal, dass diese Highlights stattfinden, wobei bereits vor einigen Jahren beschlossen wurde, diese Highlights mit der SAKK Akademie junger Onkologen zu kombinieren, so **Prof. Ueli Güller**, Thun, in seiner Einführung.

Das Symposium fand unter dem Vorsitz der **Professoren Miklos Pless, Andreas Wicki und Daniel Zwahlen** statt



v.l.n.r.: Prof. Miklos Pless, Prof. Andreas Wicki und Prof. Daniel Zwahlen

Im November war CR (51.1% (4), PR 36.7% (29), SD 16.5% (13), PD 2.5% (2). Das bestätigte DCR betrug im April 81.0% (64) (95% KI 70.5-89.0), im November wurde exakt das gleiche Resultat erhalten.

Das mediane DoR betrug 8.1 Monate (95% KI 4.1 bi NE), im November 8.1 (95% KI 5.9-NE), das mediane TTR war im April 1.4 Monate (95% KI 1.4 – 2.6) und im November 1.4 (95% KI 1.4-2.7).

Das mediane Gesamtüberleben betrug in Destiny Gastric 02 12.1 Monate (95% KI 9.4-15.4). In Destiny-Gastric01 war das mediane Gesamtüberleben 12.5 (9.6-14.3) unter T-Dxd und 8.4 Monate (6.9-10.7) unter Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes.

Bei DCO im April 2021 wurde die mit EQ-5D-5L und FACT-GA bewertete QoL über den Behandlungsverlauf aufrechterhalten

Sicherheit

Medikament bezogene TEAE (79 Patienten) 94.9% (75) TEAE Grad ≥ 3 55.7% (44), davon 30.4% (24) Medikament bezogen. Schwere TEAE 41.8% (33), davon 12.7% Medikament bezogen, TEAE, die mit dem Absetzen des Medikaments einhergingen 19.0% (15), Medikament bezogen 12.7% (10), TEAE assoziiert mit Dosisreduktion 21.5% (17), Medikament bezogen 17.7% (14), TEAE assoziiert mit Tod 13.9% (11), Medikament bezogen 2.5 (2) Medikament bezogene ILD/Pneumonitis 10.1% (8), Medikament bezogen Grad 5 2.5% (2).

Fazit

Dies war die erste Studie, die sich auf die Monotherapie mit T-Dxd bei westlichen Patienten mit HER2+ GC/GEJC fokussierte, die unter Trastuzumab-haltiger Therapie fortschritten. T-Dxd zeigt einen klinischen Nutzen und eine erhöhte Lebensqualität. Das Sicherheitsprofil war generell konsistent mit dem etablierten Sicherheitsprofil von T-Dxd. Die Limitationen waren Open Label Design, Einzelarm, nicht randomisiert und die geringe Anzahl Patienten.

Was kommt als nächstes?

Die nächste Studie wird DESTINY Gastric04 sein, in der Trastuzumab Deruxtecane bei Patienten mit HER2 positivem Magenkarzinom oder gastroösophagealem Übergangskarzinom, das unter oder nach einem Trastuzumab enthaltenden Regime progredient verläuft, untersucht. Es handelt sich um eine randomisierte Phase 3 Studie.

In der primären Analyse von DESTINY Gastric01 zeigte T-Dxd eine klinisch relevante Verbesserung gegenüber der Standardbehandlung (ORR 51% vs 14%, $p=0.01$) in der Drittlinie oder später. Die DESTINY Gastric04 Studie wird die Wirksamkeit und Sicherheit von T-Dxd im Vergleich zu Ramucirumab und Paclitaxel bei Patienten mit HER2+ Magen- oder gastroösophagealem Übergangskarzinom im 2L-Setting. Untersuchen.

Oberer Gastrointestinaltrakt

Update von DESTINY-Gastric02



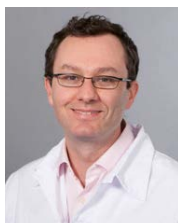
Dr. Alexandros Lalos

Eine erste Reihe von Vorträgen befasste sich mit dem oberen Gastrointestinaltrakt. Ein erster Vortrag, gehalten von **Dr. med. Alexandros Lalos**, Basel, einem Mitglied der SAKK Young Oncology Academy, gemeinsam mit Dr. med. Thibaud Kössler, Genève, befasste sich mit einem Update von DESTINY-Gastric02, einer Phase 2, einarmigen Studie mit Trastuzumab Deruxtecane (T-Dxd) bei westlichen Patienten mit HER2 positivem, nicht resezierbarem, metastatischem Magen/gastroösophagealem

Übergangskarzinom die unter oder nach einer 1L-Therapie fortschritten. Die Studie wurde am ESMO 2022 von Geoffrey Ku et al präsentiert. Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrates (ORR) durch unabhängige zentrale Reviewer.

Wirksamkeitsendpunkte

Die bestätigte Gesamtansprechrates betrug bei DCO im April 2021 nach Daten Cut Off (79 Patienten) 38% (30) (95% KI: 27.3-49.6), im November 41.8% (33) (95% KI 30.8-53.4). Bestätigte Gesamtansprechrates waren im April 2021 CR 3.8% (3), PPR 34.2% (27), SD 43.0% (34), PD 16.5% (13), nicht verfügbar 2.5% (2), 36.7% (29), 39.2% (31), 16.5% (13), 2.5% (2).



Dr. Thibaud Kössler

Die SGMO Highlights des Jahres sind gemäss **Dr. med. Thibaud Kössler**, Genève

- ▶ Lokalisiertes Magenkarzinom: NEONPIGA (ASCO-GI), DANTE (ASCO),
- ▶ Fortgeschrittenes Oesophagus Plattenepithelkarzinom: Update CheckMate 648 (ESMO-GI)
- ▶ Fortgeschrittenes Magenkarzinom: Update KEYNOTE-062 (ASCO-GI), Update CheckMate 649 (ASCO-GI), AIO-STO-0417 (ESMO)

NEONPIGA GERCOR

In der NEONPIGA Phase II GERCOR Studie wurde die Wirksamkeit einer perioperativen Strategie mit Nivolumab plus Ipilimumab im neoadjuvanten Setting und dann Nivolumab allein nach der Operation bei Patienten mit resezierbarem MSI/dMMR Magenkarzinom und ösophagealem Übergangskarzinom untersucht. Der primäre Endpunkt war die pathologische komplette Ansprechrate (pCR). Sekundäre Endpunkte waren das krankheitsfreie Überleben, das Gesamtüberleben und die Sicherheit. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Gabe von Nivolumab plus Ipilimumab mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eines pathologischen kompletten Ansprechens einhergeht. Von den 29 chirurgisch auswertbaren Patienten erreichten 17 (59%) eine pCR, definiert als Becker-Tumorregressionsgrad (TRG) 1a (dhypTONO). Unter den übrigen hatten 12 Patienten 4 (14%) TRG 1b (weniger als 10% Resttumor), 2 hatten TRG 2 (10-50% Resttumor) und 6 TRG 3 (mehr als 50% Resttumor). Innerhalb des medianen 12 Monate Follow Up hatten 2 Patienten ein Ereignis (Tod oder Rückfall): ein Todesfall 3 Tage nach Operation, eine progressive Krankheit mit Metastase, PD nach 6 Zyklen (Chirurgie wurde nicht durchgeführt). 31 Patienten überlebten und 30 ohne Rückfall.

DANTE

Das Ziel von DANTE war das chirurgische und pathologische Outcome bei Patienten, die perioperativ Atezolizumab in Kombination mit FLOT-Chemotherapie erhielten gegenüber FLOT allein bei resezierbarem Adenokarzinom der Speiseröhre. DANTE war eine randomisierte, multizentrische Phase IIb Studie der deutschen FLOT-AIO Gastric Cancer Group und der SAKK bei positivem fortgeschrittenem Magen oder gastroösophageales Übergangskarzinom. Sie wurde am ESMO von Salah-Eddin Al-Batran, Frankfurt präsentiert. Komplikationen wurden bei 45% im Atezolizumab + FLOT-Arm gesehen, 42% im FLOT Arm. Chirurgische Komplikationen erfolgten in 18% vs. 18%, medizinische Komplikationen in 25% vs. 19% Beide Komplikationen in 3% vs. 5%. Reoperation erfolgte in 10% vs. 11%, Tod im Spital bei 3% vs. 2% und Tod nach 60 Tagen 3% vs. 2%. Histologie (pTNM): pT0-Stadium 23% im FLOT + Atezolizumab-Arm vs. 15% im FLOT-Arm, pN0Stadium 69% vs. 54%, pT0-T2 61% vs. 48%, pT3-T4 35% vs. 48%.

Fazit

Die Analyse zeigt positive Wirkungen von Atezolizumab in Kombination mit FLOT vs. FLOT allein, die bei höherer PD-L1-Expression ausgeprägter zu sein scheint.

KEYNOTE-062

Update der Phase 3 KEYNOTE-062 Studie. Die Studie untersuchte Pembrolizumab mit oder ohne Chemotherapie vs. Chemotherapie allein bei Patienten mit HER2/neu-negativem, PD-L1-positivem (CPS ≥ 1 , ECPG PS 0 oder 1 Magen- oder Gastroösophagus-Übergangs-Adenokarzinom. Das mediane OS betrug bei CPS ≥ 1 nach 24 Monaten 12.3 in der Pembro-+ Chemo-Gruppe vs. 11.1 in der Chemo-Gruppe. Bei CPS ≥ 10 betrug das mediane OS in der Pembro-Chemo-Gruppe ebenfalls 12.3 Monate gegenüber 10.8 Monaten in der Chemo-Gruppe.-

CHeckMate 649

Nivolumab plus Chemotherapie vs. Chemotherapie als 1-L Behandlung bei fortgeschrittenem Adenokarzinom des Magens/gastroösophagealem

Übergangskarzinom: erweiterte Analysen des 24 Monate Follow-up von Checkmate 649. Die Studienwurde am ESMO von Dr. Kohei Shitara, National Cancer Center East, Japan, präsentiert. Die Studie verglich Nivolumab +XELOX oder Nivolumab + FOLFOX mit XELOX +FOLFOX. Primäre Endpunkte waren OS und PFS (PD-L1, CPS ≥ 5), sekundäre Endpunkte OS (PD L1 CPS ≥ 1 , alle randomisiert), OS (PD L1 CPS ≥ 10), PFS (PD L1 CPS ≥ 10 , ≥ 1 . Alle randomisiert) und ORR. Exploratorisch wurde NIVO (1mg/kg +IPI (3mg/kg Q3Wx4 und dann NIVO 240mg Q2W).

Der Nivolumab-Chemotherapie-Arm zeigte ein medianes OS von 14,4 Monaten gegenüber 11,1 Monaten in der Kontrollgruppe für die Subpopulation PD-L1 CPS ≥ 5 (HR 0,71 [0,59–0,86], $p < 0,0001$). In PD-L1 CPS ≥ 1 und der Gesamtkohorte wurde ebenfalls ein Nutzen von Nivolumab beobachtet, der allerdings etwas geringer war. Alle vordefinierten Subgruppen zogen einen Nutzen aus der Nivolumab-Therapie. Es gab keine zusätzlichen Sicherheitsmerkmale aus der Studie, die Kombinationstherapie wurde gut vertragen.

AIO-STO-0417/Moonlight

Die offene, multizentrische, randomisierte Studie untersuchte FOLFOX plus Nivolumab und Ipilimumab vs. FOLFOX Induktion, gefolgt von Nivolumab bei Patienten mit zuvor unbehandeltem, fortgeschrittenem oder metastatischem Adenokarzinom des Magens oder gastroösophagealem Übergangskarzinom. Sie wurde am ESMO von Dr. Sylvie Lorenzen, München präsentiert. Der primäre Endpunkt war progressionsfreies Überleben nach 6 Monaten. Die enthielt 4-Arme, Die Patienten wurden randomisiert zu FOLFOX allein (Arm B) oder FOLFOX plus Nivolumab und Ipilimumab q6w parallel administriert (Arm A/A1 oder sequentiell (Arm A2) oder die Patienten wurden nicht randomisiert mit FLOT plus Nivolumab behandelt. PD-L1 Expression wurde zentral untersucht. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben.

Nach 6 Monaten betrug die Wahrscheinlichkeit für progressionsfreies Überleben im Arm A1 7.29 Monate, im Arm A2 3.08 Monate. Das Gesamtüberleben betrug 10.12 Monate im Arm A1 und 7.85 Monate im Arm A2. Bei Patienten mit PD-L1 CPS ≥ 1 betrug das Gesamtüberleben 16.46 Monate im Arm A1 und 6.87 Monate im Arm A2.

Das progressionsfreie Überleben betrug 6.87 Monate im Arm A1 und 3.98 Monate im Arm A2., bei PD-L1 CPS ≥ 1 war es 5.22 Monate im Arm A1 und 3.75 Monate im Arm A2.

Die Gesamtansprechrate war im Parallelarm höher (46.7%) als im sequenziellen Arm A2 (30.0%). Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 8.36 Monate im Arm A1 und 4.30 Monate im Arm A2.

Die behandlungsbezogenen unerwünschten Effekte $\geq 25\%$ waren in beiden Armen Diarrhoe, Fatigue, Nausea, eine Abnahme der Neutrophilenzahl und eine periphere Neuropathie

Take Home Messages

- ▶ Neoadjuvante Immunonkologie nur bei Microsatelliteninstabilität: noch nicht? Oder nicht?
- ▶ Bei fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre
 - ▶ 5FU-Cis-Nivo (PD-L1 $>1\%$)
 - ▶ Ipi-Nivo (PD L1 $>1\%$)
- ▶ Fortgeschrittenes Magenkarzinom
 - ▶ Chemo-IO wird bald kommen

Unterer Gastrointestinaltrakt

Die Highlights wurden von **Dr. med Nils Degrauwe**, Lausanne und **Prof. Andreas Wicki**, Zürich präsentiert Nils Degrauwe wählte die folgenden Studien aus: NICHE-2, FRESCO-2, FOXTROT.

Niche-2

Neoadjuvante Immuncheckpoint Inhibition bei lokal fortgeschrittenem MMR-defizientem/dMMR) Kolonkarzinom. Die Studie wurde am ESMO von **Dr. M Chalabi**, Amsterdam präsentiert. 1/3 der dMMR Kolonkarzinome sind mit dem Lynch Syndrom assoziiert. dMMR ist eine günstige Subgruppe, aber die Rückfall Raten bei Stadium III dMMR Kolonkrebs sind 20-40%



Dr. Nils Degrauwe

trotz adjuvanter Chemotherapie (=SOC). Niche-2 leitet sich von Niche-1 ab. Ein erster Zyklus während 2 Wochen erfolgte mit Nivolumab + Ipilimumab, gefolgt von einem zweiten Zyklus mit Nivolumab allein, gefolgt von Chirurgie. Die Studienziele waren primär Sicherheit und Machbarkeit, 3 Jahre krankheitsfreies Überleben und sekundär wichtige und vollständige pathologische Ansprechraten an chirurgischen Proben, Dynamik der zirkulierenden Tumor DNA, translationale Forschung. 4% der Patienten hatten Grad 3-4

Immunbezogene unerwünschte Ereignisse. Unerwünschte Ereignisse, die zu einer Verzögerung der Chirurgie von ≥ 2 Wochen wurden 2 registriert. Grad 3 Amylase-Zunahme, Hepatitis, Ausschlag, Myositis traten in je einem Fall auf, in einem Fall Grad 4 Zunahme der Lipase. 100% der Patienten wurden operiert mit 100% R0 Resektionen. Die mediane Zeit von der ersten Immun-Onkologie-Dosis bis zur Chirurgie betrug 5.4 Wochen. 98% der Patienten wurden rechtzeitig operiert, der primäre Endpunkt wurde erreicht. Hauptsächliches pathologisches Ansprechen erfolgte bei 95%.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Mit nur 2 Zyklen von Immunonkologie bei 4wöchiger Behandlung erreichten 95% eine MPR. Die Toxizität war gering und keine Operation musste abgesagt oder verzögert werden wegen behandlungsbedingten unerwünschten Nebenwirkungen. Kein Krankheitsrückfall bis jetzt. 3 Jahre krankheitsfreies Überleben im Jahre 2023 erwartet. Ist die Chirurgie bei allen Patienten notwendig (Hilfe durch ctDNA Dynamik?). Ist dies der nächste Standard of Care bei dMMR Kolonkarzinom?

FRESCO-2

Fresco-2 war eine globale Phase 3 multiregionale klinische Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fruquintinib bei Patienten mit refraktärem metastatischem Kolonkarzinom. Sie wurde von **Prof A. Dasari, Houston**, am ESMO präsentiert. Der Hintergrund war, dass 3-L Behandlungsoptionen bei metastatischem kolorektalem Karzinom. Neue Medikamente sind deshalb notwendig. In FRESCO-2 wurden stark vorbehandelte Patienten mit Metastasiertes Kolorektalkarzinom (mCRC) mit Fruquintinib, einem hoch selektiven potenten VEGF1-3 oralem Inhibitor behandelt. Die FRESCO Studie zeigte Wirksamkeit und Sicherheit bei chinesischen Patienten, deren Standardbehandlung für mCRC sich unterscheidet. Wählbare Patienten waren vorgängig mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Inotecan-basierter Chemotherapie, einer anti- VEGFbiologischen Therapie und, bei RAS Wildtyp einer anti EGFR-Therapie behandelt wurden. Progression unter oder Intoleranz gegenüber TAS-102 und/oder Regorafenib und vorherige Behandlung mit einem Immuncheckpoint Inhibitor oder BRAF-Inhibitor, wenn indiziert, waren weitere Voraussetzungen. Die Patienten wurden randomisiert mit Fruquintinib (3Wochen mit, 1 Woche ohne) +BSC (best supportive care) oder mit Placebo+BSC (3Wochen mit, 1 Woche ohne) behandelt. Die Behandlung erfolgte bis zur Progression oder inakzeptabler Toxizität. Das mediane OS betrug unter Fruquintinib 7.4 Monate vs. 4.8 Monate unter Placebo. Das mediane PFS betrug 3.7 Monate unter Fruquintinib vs. 1.8 Monate unter Placebo. Die häufigsten Nebenwirkungen jeden Grades waren Hypertonie (36.8% vs. 8.7%), Asthenie (34.0% vs. 22.6%), Appetitverminderung (27.2% vs. 17.4%), Diarrhoe (24.1% vs. 10.4%), Hypothyreose (20.6% vs. 0.4%), Fatigue (20% vs. 16.1%), Hand-Fuss-Syndrom (19.3% vs. 2.6%), Bauchschmerzen (18.2% vs. 16.1%), Nausea (17.3% vs. 18.3%), Proteinurie (17.3% vs. 5.2%), Konstipation (17.1% vs. 9-6%) und Dysphonie 16.2% vs. 5.2%

Schlussfolgerungen zu FRESCO-2

Fruquintinib ergibt einen statistisch und klinisch signifikanten OS und PFS bei stark vorbehandelten mCRC-Patienten. Das Toxizitätsprofil scheint beherrschbar zu sein. Es ist die dritte Option für Patienten in der 3-L and mehr.



Prof. Andreas Wicki

Studie über zirkulierende Tumor-DNA-Analyse zur Steuerung der adjuvanten Therapie bei Darmkrebs im Stadium II (Dynamic trial)

Dies war eine multizentrische, randomisierte Phase II «non inferiority» Studie in welcher ein ctDNA geführtes Management mit einem Standard Management verglichen wurde. Wie **Prof. Andreas Wicki**, Zürich, berichtete.

Die Studie wurde am ESMO von **Dr. SA Cohen** präsentiert. Der Referent fasste die Resultate (nach

Clara Montagut, ESMO Discussant) wie folgt zusammen:

Fakt 1: Post-operative ctDNA ist sensitiver für die Vorhersage entfernter lokoregionaler Rezidive. Lokale Rezidive werden von ctDNA nie erkannt.

Fakt 2: Bei ctDNA negativen Patienten ergibt CEA keinen zusätzlichen prognostischen Wert

Fakt 3: ctDNA-Clearance kann mit adjuvanter Chemotherapie bei 87% der postoperativen ctDNA-positiven Patienten erreicht werden.

Fakt 4: ctDNA Clearance sagt ein sehr günstiges Outcome voraus: 2 Jahres RFS 97% vs. 20%. Benötigen wir randomisierte kontrollierte Studien um ctDNA als Standard bei Stadium II CRC zu etablieren?

Cetuximab Erhaltung vs. Folfiri-Cetux -Fortsetzung

Die Erhaltungstherapie nach anti-EGFR basierter Behandlung ist kontrovers. Die Evidenz ruht auf 3 Phase II Studien

- ▶ MACRO 2: Cetuximab allein ist nicht inferior zu FOLFOX + Cetuximab nach 8 Zyklen FOLFOX + Cetuximab
- ▶ VALENTINO: Panitumumab allein ist inferior zu FA/FU + Panitumumab nach 8 Zyklen mit FOLFOX + Panitumumab
- ▶ PANAMA: FA/FU ist inferior zu FA/FU + Panitumumab nach 6 Zyklen mit FOLFOX + Panitumumab

ERMES war eine Phase 3 Studie, die die Erhaltung mit Cetuximab Monotherapie nach FOLFIRI testete. Die Studie wurde von Prof. Carmine. Pinto am ESMO präsentiert. Die Resultate ergaben, dass das PFS nicht non inferior war. Das OS ist unter der Cetuximab-Erhaltung gleich gut wie unter FOLFIRI-Cetuximab Fortsetzung.

Personalisierte, KRAS Neoantigen spezifische Immuntherapie zur Behandlung von fortgeschrittenen soliden Tumoren: Klinischer Nutzen assoziiert mit einer ctDNA Abnahme (SLATE-KRAS).

Die Studie wurde von **Dr. Chrisann Kyi, New York**, am ESMO präsentiert. SLATE: Bereitstellung gemeinsamer Neoantigene im Rahmen einer handelsüblichen, heterologen Prime-Boost-Impfstoffplattform; Entwicklung ausschliesslich auf KRAS- Neoantigen ausgerichtet. Behandlung von Treibermutationen als Neoantigene. Bei einer 64jährigen CRC-Patientin war das molekulare Ansprechen ein sensitiverer Indikator für klinischen Benefit als RECIST.

RNF43 ist ein negativer Regulator von Wnt

Der Wnt-Signalweg ist einer von vielen Signaltransduktionswegen, durch die Zellen auf äussere Signale reagieren können. RNF43 Mutationen stellen einen neuen Biomarker dar, der eine weitere Validierung rechtfertigt, da er das Potenzial hat, Anti-EGFR/BRAF-Kombinationen bei ausgewählten Patienten mit mCRC BRAFV600E zu priorisieren, die mit grösserer Wahrscheinlichkeit einen Nutzen daraus ziehen und diejenigen Patienten zu identifizieren, für die alternative Behandlungsansätze erforderlich sind.

Brustkrebs

Erfassung der räumlich aufgelösten Einzelzell-HER2-Tumorheterogenität durch biophysikalische Modellierung bei Brustkrebs.

Brustkrebs ist eine sehr heterogene Krankheit. Prognose und Behandlung beruhen auf der Expression von 3 Markern: Estrogen- und Progesteron-Rezeptoren, und HER2, stellte **Dr. med. Umberto Macchio**, Zürich, fest.

Die Klassifikation von HER2 folgt traditionell einem binären System (HER2+ vs. HER2-, wobei - letzteres den dreifach negativen Brustkrebs (TNBC) einschliesst. Eine neue Entität ist HER2-low, definiert durch Immunhistochemie für HER2 1+oder 2+, aber keine Amplifikation in FISH.

TAB. 1 HER2-Status durch Immunhistochemie		
Score	Bewertung der HER2 Überexpression	Färbemuster
0	negativ	Es wird keine Färbung beobachtet oder Membranfärbung in <10% der Tumorzellen
1+	negativ	schwache kaum wahrnehmbare Membranfärbung wird in >10% der Tumorzellen nachgewiesen. Die Zellen weisen eine unvollständige Membranfärbung auf
2+	Schwach positiv	Eine schwache bis moderat komplette Membranfärbung wird in >10% der Tumorzellen beobachtet
3+	Positiv	Eine starke komplette Membranfärbung wird bei mehr als 10% der Tumorzellen beobachtet

HER2-Status durch FISH: HER2-Amplifikation (HER2/CEP17 Verhältnis >2)
HER2-Amplifikation (HER2/CEP17 Verhältnis <2)



Dr. Umberto Macchio

Ziel der Studie und Design:

Erleichterung der Identifizierung von HER2-niedrigen Patientinnen durch Erfassung der räumlichen Verteilung der HER2-Expression über den gesamten Tumor. Identifizierung von TNBC-Patientinnen, die HER2-low exprimieren, für die es derzeit keine zielgerichteten Therapien gibt, die aber von Anti-HER2-Medikamenten profitieren könnten. Microarrays laufen auf Biopsien von HER2-positiven (n=175) und TNBC-Patienten (n=320) aus einer Teilmenge

der ISPYI &2-Studien Integration von Einzelzell-RNA-Sequenz-Daten mit patientenspezifischer Tumormorphologie unter Verwendung einer biophysikalischen Modellierungsplattform (SimBioSys TumorScope) und statistische Matching-Algorithmen zur Charakterisierung der HER2-Heterogenität innerhalb einzelner Patiententumoren Visualisierung von <HER2-Heterogenität innerhalb von Tumoren anhand von 3D-Karten der HER2-Expression. Der Referent visualisierte die Resultate. Die Schlussfolgerungen aus der Studie sind:

- Die biophysische Modellierung kann mehrere grosse Datensätze miteinander integrieren und die Tumorheterogenität mit hoher Auflösung und grossem Massstab erfassen
- Diese Fortschritte ermöglichen ein umfassenderes Verständnis der Tumorbilogie und Heterogenität
- Verbesserung der klinischen Entscheidungsfindung bei soliden Tumoren
- Identifizierung einer Untergruppe von TNBC-Patientinnen, die HER2-low exprimieren und von einer HER2-zielgerichteten Therapie (wie T-DXd) profitieren könnten, die bei HER2-low Patienten vielversprechende Ergebnisse gezeigt hat.

Die persönlichen Betrachtungen von **Dr. Macchio** waren: Vielversprechendes Werkzeug, das viele wesentliche Parameter integriert.

- Das Dogma HER2 pos. vs. HER2 neg. spiegelt möglicherweise nicht die Komplexität der Biologie von Brustkrebs wider.
- Könnte für andere Tumorentitäten entwickelt werden
- Sehr kostspielig, wie dies in die Routine bringen?



Prof. Khalil Zaman

Brustkrebs-Subtypen

Die Brustkrebs-Subtypen umfassen endokrin sensitiv (75%), HER2+ (25%), z.T. überlappend mit endokrin-sensitiv und endokrin-resistent und HER2-negativ (15%) fasste **Prof. Khalil Zaman**, Lausanne, zusammen.

Brauchen alle Patientinnen, mit Triple negativem Brustkrebs eine adjuvante Chemotherapie?

Triple negativer Brustkrebs (TNBC) gilt als aggressiv, daher erhalten praktisch alle jungen Patientinnen mit TNBC eine (neo-)adjuvante Chemotherapie. Erhöhte stromale tumorinfiltrierende Lymphozyten (sTILs) wurden mit einer günstigen Pro-

gnose bei TNBC in Verbindung gebracht. Ob diese Assoziation jedoch für Patientinnen gilt, die knotennegativ (N0), jung (< 40 Jahre) und Chemotherapie naiv sind und daher für Deeskalationsstrategien der Chemotherapie verwendet werden können, ist nicht bekannt.

Der Referent verwies auf eine Studie an Patientinnen TNBC N0 + einer niederländischen Population, unter 40jährig bei Diagnose mit TNBC N0 und neoadjuvanter systemischer Therapie. Es zeigte sich, dass Chemotherapie-naive, junge Patienten mit N0 TNBC mit hohen sTILs ($\geq 75\%$) eine ausgezeichnete Langzeitprognose haben. Daher sollten sTILs für prospektive klinische Studien in Betracht gezogen werden, die Deeskalationsstrategien für (neo-)adjuvante Chemotherapien untersuchen.

Phase II Studien mit CDK4/6 Inhibitoren bei HR+/HER2-fortschrittenem Brustkarzinom: Der Referent fasste die am ESMO präsentierten Studien MONARCH-3, MONARCH-2, PALOMA-2, PALOMA-3, MONALESA-2, MONALESA-3 und MONALESA-7 zusammen, die mit Ausnahme von PALOMA alle mit positiven Outcomes einhergehen.

DESTINY Breast03: Bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasierendem Brustkrebs, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan behandelt wurden, war das Risiko eines Fortschreitens der Erkrankung oder Todes bei denjenigen, die Trastuzumab Deruxtecan erhielten, geringer als bei denjenigen, die Trastuzumab Emtansin erhielten (12-Monate mPFS-Rate 75.8 vs. 34.1 Monate). Die Behandlung mit Trastuzumab Deruxtecan war mit interstitieller Lungenerkrankung und Pneumonitis assoziiert.

DESTINY-Breast12: Destiny-Breast12 ist eine Open-label, multinationale, multizentrische, Phase 3b/4 Studie mit Trastuzumab Deruxtecan bei Patientinnen mit oder ohne Baseline Hirnmetastasen mit zuvor behandeltem fortgeschrittenem metastatischem HER2+ Brustkrebs. Die Studie richtet sich an Patientinnen mit bereits behandeltem HER2-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, der während oder nach einer Therapielinie weiter fortgeschritten ist. Es wird untersucht, ob eine Behandlung mit Trastuzumab Deruxtecan eine Verbesserung der Erkrankung erzielen kann.

KEYNOTE 522: PD-1/PD-L1 Inhibitoren bei neoadjuvanter Behandlung von Triple negativem Brustkrebs

KEYNOTE-522 ist eine Phase-III-Studie mit neoadjuvanter Pembrolizumab (Pembro) + Chemotherapie (Chemo) vs. Placebo (PBO) + Chemo, gefolgt von adjuvanter Pembro vs. PBO bei Patientinnen mit TNBC im Frühstadium. In früheren Zwischenanalysen zeigte Pembro + Chemo eine signifikante Verbesserung der pCR und einen günstigen Trend bei EFS. 1174 Patientinnen wurden zu Pembro (n=784) oder PBO (n=390) randomisiert. Am Stichtag (mediane Nachbeobachtung, 37,8 Monate [Bereich, 2,7-48,0]) hatten 123 Patientinnen (15,7%) in der Pembro-Gruppe und 93 Patientinnen (23,8%) in der PBO-Gruppe ein ereignisfreies Überleben (EFS), definiert als Krankheitsprogression, die eine definitive Operation, ein lokales/entferntes Rezidiv, einen zweiten primären Krebs oder den Tod aus irgendeinem Grund ausschloss (HR 0,63 [95% KI, 0,48-0,82]; $P=0,0003$). Die 36-mo-EFS-Rate betrug 84,5% (95% KI, 81,7-86,9) in der Pembro-Gruppe vs. 76,8% (95% KI, 72,2-80,7) in der PBO-Gruppe. Der Median wurde in keiner der beiden Gruppen erreicht. Keynote-522 ist die erste prospektive randomisierte Phase-III-Studie mit Pembrolizumab bei TNBC (und zugleich die erste Immuntherapiestudie bei frühem TNBC) im neoadjuvanter/adjuvanter Setting. Sie hat eine signifikante Verbesserung der pCR-Rate um 13,6 Prozentpunkte erzielt und zeigt einen konsistenten Benefit durch verschiedene Subgruppen, unabhängig von der PD-L1-Expression, so das Fazit von Prof P. Schmid, der die Studie am ESMO präsentierte.

OlympiA - PARP Inhibitoren als adjuvante Behandlung

OlympiA ist eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie mit adjuvanter Olaparib nach (neo)adjuvanter Chemotherapie bei Patientinnen mit Keimbahn BRCA1/2-Mutationen und metastasiertem HER2-negativem Brustkrebs

Die Studie zeigte, dass die adjuvante Olaparib-Therapie nach adjuvanter Chemotherapie oder (neo) adjuvanter Therapie bei diesen Patientinnen das invasive krankheitsfreie Überleben (IDFS) signifikant und das Fern-DFS mit akzeptabler Toxizität bei diesen Patientinnen verbesserte.

DESTINY-BREAST04

DESTINY-Breast04 ist die erste randomisierte klinische Studie, die zeigt, dass die gezielte Behandlung von HER2 klinisch bedeutsame Vorteile für Patientinnen mit HER2-low metastasierendem Brustkrebs bietet. Patientinnen, die an der Studie teilnahmen, hatten 1-2 vorherige Linien Chemotherapie für metastasierende Erkrankungen. Patienten mit Hormonrezeptor-positiver Erkrankung mussten gegenüber einer endokrinen Therapie refraktär sein. Trastuzumab Deruxtecan verbesserte das mediane progressionsfreie Überleben um 4,8 Monate und das mediane Gesamtüberleben um 6,6 Monate im Vergleich zur Standard-Monotherapie in dieser stark vorbehandelten Patientenpopulation. Die Daten etablieren einen neuen Behandlungsstandard für Patientinnen mit HER2-low metastasierendem Brustkrebs. Lungentoxizität war ein wichtiges Sicherheitsproblem mit Trastuzumab Deruxtecan.

ASCENT Phase 3: Sacituzumab Govitecan vs. Chemotherapie bei Patientinnen mit HER2 neg. Brustkrebs

Bei Patientinnen mit vorbehandeltem metastasiertem TNBC geht die Standardtherapie mit niedrigen objektiven Ansprechraten und einem kurzen PFS einher. Sacituzumab Govitecan (SG) ist ein First-in-Class-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), das über einen hydrolysierbaren Linker an den aktiven Metaboliten von Irinotecan, SN-38, gekoppelt ist, der eine SN-38 Freisetzung intrazellulär und in der Tumorumgebung ermöglicht. In einer Phase-I/II-Studie (IMMU-132-01) zeigte SG eine ORR von 33% und ein mPFS von 5,5 Monaten bei Patientinnen mit mTNBC. Die Studie ASCENT ist die erste Phase III-Studie mit einem ADC, die eine signifikante Verbesserung des PFS und des OS gegenüber der SOC-Chemotherapie bei vorbehandeltem mTNBC zeigt, was die klinische Aktivität und das Sicherheitsprofil der SG-Monotherapie bestätigt.

TOPICS-02 - Sacituzumab Govitecan vs. Wahl des Untersuchers bei HR+/HER2-metastatischem Brustkrebs

Diese Phase-III-Studie umfasste Patientinnen mit HR+/HER2- metastatischem Brustkrebs, die zuvor eine Taxantherapie erhalten hatten. Sacituzumab Govitecan verbesserte das OS im Vergleich zur ärztlichen Wahl um 3,2 Monate, HR 0,79, p=0,02. Es wurde ebenfalls eine Verbesserung der objektiven Ansprechrate (21% vs. 14%) beobachtet. Die Studie wurde am ESMO von Dr. Hope S. Rugo, San Francisco präsentiert.

CIPN-Prevention Trial

Die POLAR-Studie ist eine prospektive, randomisierte Studie, die die Wirksamkeit von Handkühlung und -kompression bei Chemotherapie-induzierter peripherer Neuropathie (CIPN) bei Patientinnen, die sich einer Taxan-basierten (neo-)adjuvanten Chemotherapie bei primärem Brustkrebs unterziehen, untersuchte. Beide Interventionen waren hochwirksam und halbierten beinahe das Risiko für CIPN Grad ≥ 2 .

Highlights Schlussfolgerungen

Abschliessend stellte Prof. Zaman die Highlights der letzten Jahrzehnte von der Einführung von Trastuzumab im Jahre 1998 bis zu Neratinib im Jahre 2020 zusammen:

Sept. 1998 Trastuzumab

März 2007 Lapatinib

Juni 2012 Pertuzumab

Juli 2012 Everolimus

Februar 2013 TDM-1

Februar 2015 Palbociclib

März 2017 Ribociclib

September 2017 Abemaciclib

Januar 2018 Olaparib

Oktober 2018 Talazoparib

März 2019 Atezolizumab

Mai 2019 Alplisib

Dezember 2019 Trastuzumab Deruxtecan

Februar 2020 Neratinib

Gleicher Gewinn in PFS, aber nicht der gleiche OS Impact. Dosis Anpassung ist nicht riskant $\rightarrow$ QoL CDK4/6i nach CDK 4/6 (*) Adjuvant (?) SABCS 2022

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

Quelle: SOHC Jahreskongress, Basel, 18.11.2022

Lungenkrebs

Expertengremium gibt Empfehlung für Screening ab

Lungenkrebs ist die häufigste krebsbedingte Todesursache. In der Schweiz sterben jährlich rund 3'300 Menschen daran (1). Das Expertengremium Krebsfrüherkennung hat am 15. November 2022 eine Empfehlungen für ein Lungenkrebs-Screening herausgegeben (1). Wissenschaftliche Daten zeigen, dass ein Screening die Lungentumor-assoziierte Mortalität reduzieren vermag (2-4)

«Ich hoffe, Sie mit meinen Vortrag davon überzeugen zu können, dass es mit dem Lungenkrebs-Screening vorwärts geht», erklärte Prof. Dr. med. Christophe von Garnier (CHUV, Lausanne) einleitend. «Denn gerade gestern hat das Expertengremium Krebsfrüherkennung eine Empfehlung für ein Lungenkrebs-Screening herausgegeben», sagte er weiter (vgl. Abb. 1).

Evidenz spricht für Screening

Dass ein Lungentumor-Screening zur Reduktion der tumorassoziierten Mortalität beiträgt, zeigten u.a. zwei grosse und entsprechend gewertete Studien: der National Lung Screening Trial (NLSC) und die NELSON Studie. In den amerikanischen NLST wurden mehr als 53'000 Probanden im Alter von 55 bis 75 Jahren mit einem hohen Lungenkrebsrisiko (Raucher mit > 30 Packungsjahren,

< 10 Jahre Ex-Raucher) eingeschlossen und zu einem Screening mittels niedrigdosierter Computertomographie (LDCT) oder Thoraxröntgen randomisiert. Das LDCT ging dabei mit einer relativen Reduktion der Lungenkrebsmortalität von 20,0% einher (HR 0,80; 95 % CI 6,8 - 26,7; p = 0,004). In der niederländisch-belgischen Studie NELSON wurden über 15'000 Teilnehmende im Alter zwischen 55 und 75 Jahren mit hohem Lungentumorrisiko (Raucher mit > 15 Packungsjahren, < 10 Jahre Ex-Raucher) entweder zu einem LDCT oder keiner Intervention randomisiert (3). Hier führte das Screening bei Männern zu einer relativen Reduktion der Lungenkrebsmortalität von 24% (HR 0,76; 95% CI 0,62 - 0,94; p = 0,01). Ein kürzlich publizierter Cochrane-Review kam ebenfalls zum Schluss, dass ein LDCT bei Hochrisikopersonen (> 40 -Jährige mit einer signifikanten Rauchexposition) zu einer Reduktion der

Das Expertengremium Krebsfrüherkennung schlägt vor, ein Lungenkrebscreening mittels niedrigdosierter Computertomographie für Risikopersonen anzubieten (GRADE bedingte Empfehlung).

Abb. 1: Empfehlung des Expertengremiums Krebsfrüherkennung vom 15. November 2022 (1).

Lungentumor-assoziierten Mortalität (21%) sowie der Gesamtmortalität (5%) führt (4). «Der Review führt aber auch an, dass zu den negativen Auswirkungen eines Screenings nur begrenzt Daten vorliegen und dass weitere Studien erforderlich sind, um die Auswahl der Teilnehmenden und die optimale Häufigkeit und Dauer des Screenings zu bestimmen», ergänzte Prof. von Garnier. Der Review weist zudem auf das potenzielle Risiko einer Überdiagnose von Lungentumoren hin, d.h. der Diagnose von Tumoren, die das Überleben der betroffenen Personen nicht beeinflussen.

Prof. von Garnier führte weiter aus, dass die Number-needed-to-Screen (NNS) zur Rettung eines Lebens beim Lungenkrebs-Screening zwischen 130 (NELSON) und 320 (NLSC) liege, während sie beim Darmkrebs-Screening 455 bis 1'000 betrage. «Zudem hat das Darmkrebs-Screening keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität», betonte er.

Zeit für Implementierung ist da

«Wir sind jetzt in einer Phase, in der wir die Evidenz, die sich über viele Jahre angesammelt hat, in die Praxis implementieren müssen», so der Redner. Eine bereits 2014 gegründete interdisziplinäre Arbeitsgruppe für die Implementierung eines Lungenkrebs-Screenings in der Schweiz (CH-LSIG) hat eine umfassende Literaturrecherche zu internationalen Screening-Modellen sowie Interviews mit internationalen Experten und Besuche an Orten mit bereits bestehenden Screening-Programmen (Manchester/UK) durchgeführt (5). Darüber hinaus fanden Workshops und Interviews mit nationalen Experten und Interessenvertretern statt, um Erfahrungen auszutauschen und die Grundlage für ein nationales Programm mit einem «Bottom-up Approach» zu schaffen. «Manchester ist ein gutes Beispiel dafür, wie ein Screening-Programm eingeführt werden sollte», erklärte Prof. von Garnier. «Dort wird unter anderem eine innovative Art der Kommunikation eingesetzt, in deren Rahmen zum Beispiel stets von einer Überprüfung der Lungengesundheit und nicht von einem Tumorscreening gesprochen wird. Die Bezeichnung Krebs steht nie im Vordergrund, um so eine Krebsphobie zu vermeiden», berichtete er. Das Programm in Manchester beinhaltet den Einsatz von Lastwagen, die in Gebiete mit einer

hohen Erkrankungslast fahren. «Im ersten Lastwagen findet eine Risikostratifizierung durch entsprechend ausgebildete Krankenpflege-Fachpersonen statt. In einem zweiten Lastwagen wird das CT durchgeführt und in einem weiteren erhalten die Teilnehmenden eine Beratung zum Thema Rauchstopp.» Das Programm habe sich bisher als sehr erfolgreich erwiesen.

Mögliches Schweizer Modell erarbeitet

Basierend auf den Resultaten ihrer Arbeit hat die interdisziplinäre Arbeitsgruppe CH-LSIG schliesslich auch ein mögliches Modell für das Schweizer Lungenkrebs-Screening Programm erarbeitet. Dieses beinhaltet eine Einladung/Rekrutierung der Screening-Population basierend auf definierten Auswahlkriterien, darauf folgt eine Risikobeurteilung durch entsprechend geschulte Fachpersonen sowie eine gemeinsame Entscheidung für/gegen ein Screening. Als Risikopersonen gelten aktuelle und ehemalige Raucherinnen und Raucher ab einem Alter von etwa 55 Jahren. An die Durchführung des LDCTs und die Beurteilung durch einen entsprechend geschulten Radiologen oder eine Radiologin schliesst sich die Kommunikation und das Management der Ergebnisse an. Ebenfalls Teil dieses Modells stellt ein Rauchstopp-Programm dar. «Wir finden, dass auch das Schweizer Modell einen positiven Approach im Sinne eines Lungengesundheits-Checks wählen sollte und dass als Einheiten für das Risiko-Assessment und das LDCT sowohl stationäre Zentren als auch mobile Einrichtungen denkbar sind», so der Redner. Noch offen sind unter anderem die Fragen nach dem besten Screening-Intervall, der optimalen Screening-Dauer und darüber, wer die Kosten schliesslich trägt.

Prof. von Garnier betonte zudem, dass es wichtig ist, die Grundversorger in ein Screening-Programm miteinzubeziehen. «Allerdings wissen wir, dass diese einige Vorbehalte gegenüber eines solchen Programms haben», sagte er. Dazu gehört unter anderem die Angst, die Kontrolle über das Patientenmanagement zu verlieren. Auch fürchten sie, die Chancengleichheit hinsichtlich Zugang zum Programm sei schwierig zu gewährleisten. Offene Fragen bestehen zudem bezüglich der Kommunikation (falsch) positiver Resultate und Zufallsbefunde wie z.B. einem Aneurysma. «Hier brauchen wir zwingend ein strukturiertes Programm mit einer standardisierten Vorgehensweise», meinte er. Nicht zuletzt befürchten Grundversorger auch, dass Patientinnen und Patienten ein negatives Resultat als Freipass dazu ansehen könnten, weiter zu rauchen. «Wie kürzlich publizierte Daten zeigten, ist diese Sorge jedoch unbegründet», so Prof. von Garnier. Wie er weiter erklärte, seien sie in Lausanne aktuell in Abklärungen mit den Kantonalen Behörden, um 2024 ein Pilot-Screening-Projekt starten zu können.

Prof. von Garnier betonte abschliessend, dass trotz der Empfehlung des Expertengremiums Krebsfrüherkennung ein Lungenkrebs-Screening einzuführen, es in der Schweiz bisher noch kein nationales oder kantonales Programm gibt, die Kosten von den Krankenkassen als Pflichtleistung nicht übernommen werden und ausserdem die Krebsfrüherkennung mittels LDCT gemäss aktueller Gesetzgebung für Strahlenschutz nicht möglich ist.

▼ Dr. Therese Schwender

Quelle: «Current practice session lung cancer». 5th Swiss Oncology & Hematology Congress (SOHC), 16. November 2022, Basel

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

**Lorviqua®
in der 1. Linie
bei ALK+
mNSCLC¹**

**Lorviqua® verbesserte das
PFS signifikant vs. Crizotinib¹**

**73% Reduktion des Risikos für
Progression oder Tod
vs. Crizotinib³**
HR: 0.27 (95% KI: 0.184–0.388)*

**Lorviqua® zeigte eine
ausgeprägte ZNS Aktivität²**

**92% der Patienten, welche mit Lorviqua® behandelt
wurden, waren frei von ZNS Progression**
vs. 38% der Patienten unter Crizotinib³**
HR: 0.08 (95% KI: 0.040–0.174)*

* bewertet nach BICR gemäss RECIST v1.1.

** in der ITT Population nach 36 Monaten

Lorviqua® wurde gegenüber Crizotinib in einer globalen, randomisierten, open-label, multizentrischen Phase III Studie mit 296 Patienten mit zuvor unbehandeltem ALK-positivem metastasiertem NSCLC getestet (CROWN-Studie).²

ALK+: Anaplastische-Lymphom-Kinase-positiv; BICR: Blinded Independent Central Review; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; mNSCLC: Metastasiertes NSCLC; NSCLC: Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (non-small-cell lung cancer); PFS: Progressionsfreies Überleben; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; ZNS: Zentralnervensystem

Referenzen:

1. Fachinformation Lorviqua® (Lorlatinib) unter www.swissmedicinfo.ch. **2.** Shaw AT, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med 2020;383:2018–2029. **3.** Solomon BJ, et al. Updated Efficacy and Safety From the Phase 3 CROWN Study of First-Line Lorlatinib vs Xalkori® in Advanced Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK)-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Presented at the AACR Annual Meeting 2022, April 8–13, 2022; New Orleans, Louisiana, USA. Abstract #CT223. Referenzen sind auf Anfrage erhältlich.

Lorviqua® (Lorlatinib). Indikationen: Behandlung von erwachsenen Patienten mit Anaplastische-Lymphom-Kinase (ALK)-positivem, metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC). **Dosierung:** 100 mg einmal täglich mit oder ohne Nahrung. Dosisanpassungen aufgrund unerwünschter Wirkungen, Interaktionen, schwerer Nierenfunktionsstörung. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Lorlatinib oder einem der Hilfsstoffe; gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Schwere Hepatotoxizität bei gleichzeitiger Anwendung mit starken CYP3A-Induktoren; Hyperlipidämie; Wirkungen auf das Zentralnervensystem; kardiale Ereignisse; ILD/Pneumonitis; erhöhte Lipase- und/oder Amylase; Hypertonie; Hyperglykämie; Interaktionen zwischen Arzneimitteln; enthält Laktose; Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen; Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen (nicht-hormonell) empfohlen. Mässiger Einfluss auf Fahrtüchtigkeit/Bedienen von Maschinen. **Interaktionen:** CYP3A-Hemmer; CYP3A-Induktoren; Protonenpumpeninhibitoren, H2-Rezeptorantagonisten oder lokal wirkende Antazida; CYP3A-Substrate; CYP2C9-Substrate, P-gp-Substrate. **Unerwünschte Wirkungen:** Anämie; Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Gewicht erhöht, Hyperglykämie; affektive Effekte, psychotische Effekte, mentale Zustandsänderungen; periphere Neuropathie, kognitive Effekte, Kopfschmerzen, Effekte auf Sprache; Sehstörung; Auswurf fraktioniert; Hypertonie, venöse thromboembolische Ereignisse; Pneumonitis; Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Lipase erhöht, Amylase erhöht; AST und ALT erhöht; Ausschlag; Arthralgie, Myalgie; Ödem; Ermüdung; u.a. **Packungen:** Filmtabletten 25 mg: 90; Filmtabletten 100 mg: 30. Verkaufskategorie: A. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. (V014)

St.Galler Fortbildung Klinische Onkologie 2023

16. – 18. Februar 2023

Kongresszentrum Einstein, St.Gallen/CH



Kantonsspital
St.Gallen

Kursinformation: Dieser jährliche, intensive Fortbildungskurs ist für onkologisch und hämato-onkologisch tätige Kliniker konzipiert. Mit praxisrelevanten Referaten und interaktiven Challenge the Experts-Sessions werden wichtige Themen aus der Hämato-/Onkologie aufgegriffen.

Kursleitung: Prof. Dr. Dr. M. Jörger, PD Dr. S. Diem und Prof. Dr. Ch. Driessen

Wissenschaftliche Leitung: Prof. Dr. J. Beyer, Bern, Prof. Dr. W. Eisterer, Klagenfurt/AT, Prof. Dr. O. Gautschi, Luzern, Prof. Dr. S. Gillessen, Bellinzona, Prof. Dr. U. Güller, Thun, Prof. Dr. J. Huober, St.Gallen, Prof. Dr. D. Koeberle, Basel, Prof. Dr. M. Manz, Zürich, Prof. Dr. A. Ochsenbein, Bern, PD Dr. A. Omlin, Zürich, Prof. Dr. L. Plasswilm, St.Gallen

Frühbucherrabatt: bis 18. Dezember 2022

Online-Anmeldung: ab Oktober 2022 unter www.kssg.ch/klinische-onkologie

Akkreditierungen angefragt bei: European CME, SGMO, SRO, SGH-SSH, SGAIM

Weitere Informationen auf: www.kssg.ch/klinische-onkologie

Strategien für die Erst- und Zweitlinientherapie

Eine Current Practice Session am SOHC behandelte verschiedene Aspekte der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einem diffus grosszelligem B-Zell-Lymphom. Dabei ging es einerseits um den Stellenwert von Polatuzumab vedotin in der Erstlinientherapie, andererseits um die Bedeutung der CAR-T-Zell-Therapie bei Erkrankten mit einem frühen Rezidiv bzw. einer primär refraktären Erkrankung.

Die Kombination des Anti-CD20-Antikörpers Rituximab (R) mit dem Chemotherapieregime CHOP (Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednison) hat die Prognose von Menschen mit einem diffus grosszelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL) im Vergleich zu CHOP allein entscheidend verbessert (1). «Trotzdem besteht weiterhin ein grosser medizinischer Bedarf zur Verbesserung der Behandlung, sind doch nach einem Jahr nur noch etwa zwei Drittel der Betroffenen am Leben und nach fünf Jahren nur noch etwa die Hälfte», erklärte **Prof. Dr. med. Frank Stenner** (Universitätsspital, Basel). In seinem Vortrag widmete er sich daher der Frage, ob Polatuzumab vedotin (Pola) in Kombination mit R-CHP diese Situation verbessern und damit neuer Therapiestandard werden könnte.

Viele Ansätze scheiterten bisher

«R-CHOP ist allerdings schwer zu überbieten», so Prof. Stenner weiter. Viele neue Ansätze wurden in Studien untersucht, scheiterten jedoch stets. Neuere Studien machten zudem deutlich, dass heute mit R-CHOP – aufgrund der Anwendung durch Experten mit einem entsprechenden Erfahrungsschatz – bessere Resultate erreicht werden als zum Zeitpunkt seiner Einführung (2). «Damit wird es natürlich für neue Optionen noch schwieriger, R-CHOP zu schlagen», meinte Prof. Stenner.

Das DLBCL stellt zudem keine einheitliche Entität dar, sondern umfasst mehrere Subtypen. «Einige darunter sprechen sehr gut auf R-CHOP an, andere nicht», sagte der Redner. Die Optionen für eine Salvagetherapie und die damit erzielbaren Erfolge, selbst mit einer autologen Stammzelltherapie, sind jedoch begrenzt (3). «Besser ist es also, gleich in der ersten Linie eine möglichst hohe Erfolgsrate anzustreben», meinte Prof. Stenner. «Bei jüngeren Patientinnen und Patienten und bei solchen mit einem höheren Risiko ist eine Intensivierung der Erstlinientherapie durch die Zugabe von Etoposid oder der Einsatz von R-ABCVP möglich, was aber logistisch eine grössere Herausforderung darstellt und daher häufig nicht gemacht wird» beschrieb Prof. Stenner die Optionen. «Oder wir setzen dosisadjustiertes EPOCH-R ein, was aber auch seine Nachteile hat, wie z.B. die Notwendigkeit der Hospitalisierung. Einige Zentren schliesslich empfehlen in der Hochrisiko-Situation gleich eine Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von einer autologen Stammzelltransplantation.»

Pola-R-CHP als neuer Standard?

Mit Polatuzumab vedotin (Pola) ist nun jedoch eine weitere Möglichkeit ins Spiel gekommen. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat besteht aus dem Mitosehemmstoff Monomethyl-Auristatin-E (MMAE), der kovalent an einen gegen CD79b gerichteten monoklonalen Antikörper gebunden ist. In der randomisierten Phase-III-Studie POLARIX wurden bisher unbehandelte DLBCL-Erkrankte im Alter von 18 bis 80 Jahren mit Intermediär- und Hochrisiko (IPI 2-5) entweder zu 6 Zyklen R-CHOP (n = 436) oder 6 Zyklen Pola-R-CHP (n = 440) randomisiert, jeweils gefolgt von zwei Appli-

kationen Rituximab (Abb. 1). Der primäre Endpunkt war das durch die Prüfarzte ermittelte progressionsfreie Überleben (PFS).

In beiden Behandlungsgruppen war mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten mindestens 65 Jahre alt. Fast 90% der Studienteilnehmenden in beiden Armen wies ein Ann Arbor Stadium III bzw. IV auf und etwa die Hälfte in beiden Gruppen einen extranodalen Befall. «Es wurde damit also eher eine Hoch- als eine Niedrigrisikopopulation eingeschlossen», kommentierte Prof. Stenner und ergänzte: «Ebenfalls aufgenommen wurden Double-Hit und Triple-Hit Lymphome.»

Nach einem medianen Follow-up von 28,2 Monaten zeigte sich unter Pola-R-CHP mit 76,7% ein signifikant höheres 2-Jahres-PFS als unter R-CHOP mit 70,2% (stratifizierte HR für Progress, Rezidiv oder Tod: 0,73 [95% CI 0,57 – 0,95; p = 0.02). «0,73 ist eine Hazard Ratio, die auch klinisch von Bedeutung ist», so der Redner. Das Gesamtüberleben nach 2 Jahren unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (88,7 % in der Pola-R-CHP-Gruppe und 88,6 % in der R-CHOP-Gruppe (HR für Tod: 0,94; 95 % CI, 0,65 bis 1,37; p = 0,75). Das Sicherheitsprofil war in beiden Gruppen ähnlich. Die Subgruppenanalysen ergaben, dass Erkrankte > 60 Jahre, männliche Patienten und die Teilnehmenden mit einem IPI von 3-5 mehr von der Pola-haltigen Kombination zu profitieren vermochten. «Mich erstaunte besonders, dass die 221 Patientinnen und Patienten umfassende Gruppe mit einem ABC-Lymphom deutlich mehr von Pola-R-CHP profitierte als Betroffene mit einem GCB-Lymphom. Das könnte unserer zukünftige Praxis am meisten beeinflussen», meinte Prof. Stenner. Von Pola-R-CHP nicht zu profitieren schienen Erkrankte mit Double- und Triple-Hit Lymphomen. Jedoch handelte es sich dabei um eine Gruppe mit nur 45 Teilnehmenden. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Folgetherapie (Radiotherapie bzw. systemische Therapien) war unter R-CHOP höher als unter Pola-R-CHP.

Ist Pola-R-CHP damit der neue Standard? «Insgesamt erfüllt die Kombination viele der dafür aus meiner Sicht notwendigen Voraussetzungen», meinte Prof. Stenner. So deckt sie einen bisher unerfüllten medizinischen Bedarf, sie verfügt über einen hohen Level an Evidenz aus einer entsprechenden Studie, in welcher eine klinisch relevante Risikoreduktion in einem aussagekräftigen Endpunkt erreicht wurde und die Verträglichkeit ist ähnlich wie beim bisherigen Standard. «Allerdings ist die Kombination in der Schweiz bisher nicht zugelassen», betonte er und fand: «In Zukunft kann Pola-R-CHP aus meiner Sicht zwar ein neuer Standard darstellen, aber nicht der neue Standard.»

Optionen für die zweite Linie

Prof. Dr. med. Thorsten Zenz (Universitätsspital, Zürich) sprach über die Situation nach Versagen der Erstlinientherapie. «Dies trifft auf etwa 20 bis 30 Prozent unserer Patientinnen und Patienten mit einem DLBCL zu», erklärte er. Wie er betonte, ist bei einem Rezidiv zwingend eine Re-Biopsie durchzuführen. «Bei Hochrisikopatienten,

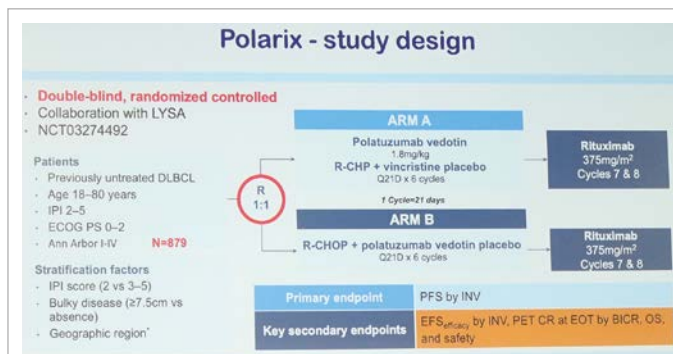


Abb. 1: Design der POLARIX Studie (4).

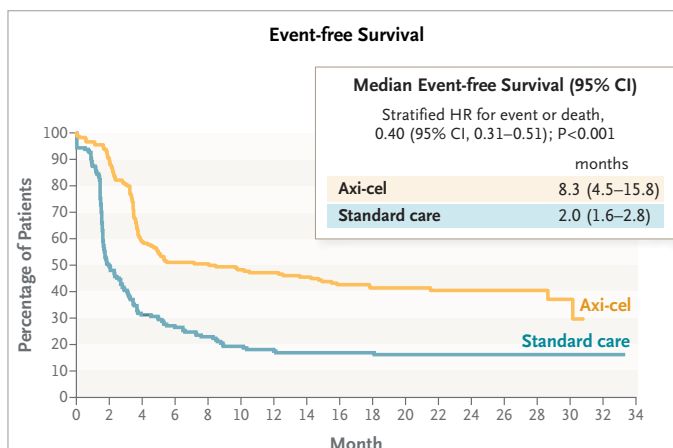


Abb. 2: ZUMA-7-Studie: Ereignisfreies Überleben (EFS) der Patientinnen und Patienten mit einem früh rezidierten/refraktären grosszelligen B-Zell-Lymphom unter Behandlung mit Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel) bzw. einer Standardtherapie (8).

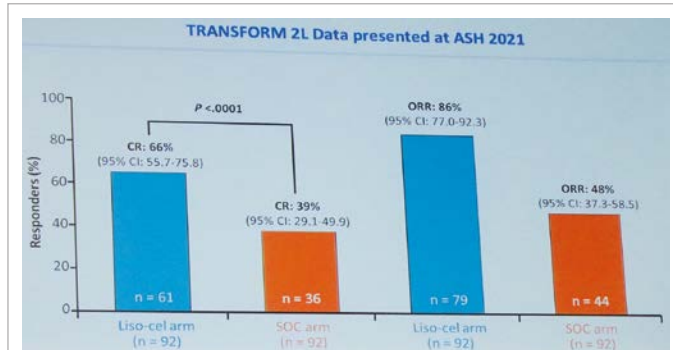


Abb. 3: Transform Studie: Ansprechraten unter Behandlung mit Lisocabtagene Maraleucel (Liso-cel) bzw. Standardtherapie (SOC). CR: komplettes Ansprechen; ORR: Gesamtansprechrate

d.h. bei Erkrankten, die primär refraktär sind oder die innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinientherapie rezidivieren, untersuchen wir unter anderem die CD19-, CD30- und auch die PD-L1-Expression und führen genetische Analysen durch», berichtete er. Als Zweitlinientherapie kommen schliesslich drei Optionen in Frage: CAR-T-Zellen, eine Salvagetherapie mit dem Ziel einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder der Einsatz neuer Substanzen, mit Vorteil im Rahmen klinischer Studien. Einfluss auf die Wahl der weiteren Behandlung haben nach Aussage von Prof. Zenz Faktoren wie die Dringlichkeit der Therapie, das Alter und die Komorbiditäten der betroffenen Person, die Dauer des Ansprechens auf die Erstlinientherapie und die Präferenz der Patientin oder des Patienten. «Zudem sollten wir den Effekt einer Behandlung auf das Immunsystem nicht unterschätzen, insbesondere dann, wenn wir planen, später noch eine CAR-T-Zelltherapie

durchzuführen», betonte er. So würde er beispielsweise die Kombination von Bendamustin mit Pola-R, die sich in der Studie von Sehn et al. beim DLBCL als sehr gut wirksam erwiesen hat, eher in einer späteren Linie einsetzen (5). «Bendamustin ist für die T-Zellen wirklich nicht gut», begründete er seine Empfehlung.

Evidenz spricht für CAR-T-Zellen

«Basierend auf der von Gisselbrecht 2010 im Journal of Clinical Oncology publizierten Arbeit und weiteren Studien mit ähnlichen Resultaten wissen wir, dass Erkrankte, die nach einer Behandlung mit R-CHOP früh rezidivieren oder darauf nicht ansprechen, eine sehr schlechte Prognose haben», erläuterte der Redner weiter (6). In solchen Hochrisikosituationen bietet sich heute der Einsatz von CAR-T-Zellen an. Mit Axicabtagene Ciloleucel (Axi-cel), Liso-cabtagene Maraleucel (Liso-cel) und Tisagenlecleucel (Tisa-cel) wurden mittlerweile auch bereits mehrere, unterschiedlich zusammengesetzte CAR-T-Zellprodukte als mögliche Zweitlinientherapie bei Patientinnen und Patienten mit einem früh rezidierten (< 12 Monate) oder refraktären DLBCL untersucht.

In der BELINDA Studie wurde Tisa-cel als Zweitlinientherapie beim primär refraktären oder rezidierten DLBCL mit einer Standardtherapie verglichen (7). Es zeigte sich dabei jedoch kein Unterschied im ereignisfreien Überleben (EFS). «Einer der möglichen Gründe für dieses enttäuschende Resultat könnte sein, dass zwischen dem Einschluss in die Studie und der Infusion der CAR-T-Zellen ein recht langer Zeitraum lag, um die zwei Monate. Wir wissen jedoch, dass gerade die ersten Monate nach der Diagnose eines Rezidivs sehr kritisch sind», erklärte Prof. Zenz.

Axi-cel wurde im Rahmen der ZUMA-7 Studie als Zweitlinientherapie bei grosszelligen B-Zell-Lymphomen (LBCL) im Vergleich zur Standardtherapie untersucht (8). Nach einem medianen Follow-up von 24,9 Monaten zeigte sich unter Axi-cel eine signifikante Verbesserung des EFS (Abb. 2). Ein Ansprechen erfolgte bei 83% der Teilnehmenden in der Axi-cel-Gruppe und bei 50% der Patientinnen und Patienten in der Gruppe mit Standardbehandlung (mit einem vollständigen Ansprechen bei 65% bzw. 32%).

In der TRANSFORM-Studie schliesslich zeigte Liso-cel im Vergleich zur Standardtherapie bei Patientinnen und Patienten mit einem primär refraktären oder rezidierten LBCL (< 12 Monate nach einer Erstlinientherapie) nach einem medianen Follow-up von 6,2 Monaten eine signifikant höhere Rate eines kompletten Ansprechens sowie eine hohe Gesamtansprechrate (Abb. 3). Das EFS war in der Gruppe mit Liso-cel ebenfalls signifikant besser als unter der Standardtherapie (10,1 Monate vs. 2,3 Monate; HR 0,35; 95% CI 0,23–0,53; p < 0,0001).

Zusammenfassend meinte Prof. Zenz: «Wir haben nun also eine negative und zwei positive Studien. Meine Interpretation dieser Daten ist, dass für Patientinnen und Patienten mit einem hohen Risiko – definiert als eine gegenüber R-CHOP refraktäre Erkrankung und/oder ein Rezidiv innert 12 Monaten nach der Erstlinientherapie – eine CAR-T-Zelltherapie die Standardtherapie darstellt.» Offen sei jedoch unter anderem noch die Frage nach der besten Therapie nach Versagen einer CAR-T-Zellbehandlung.

▼ Dr. Therese Schwender

Quelle: «Current practice session lymphoma». 5th Swiss Oncology & Hematology Congress (SOHC), 16. November 2022, Basel

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



Metastasiertes HR+/HER2- Mammakarzinom

Behandlungssequenz unter Einbezug neu verfügbarer Substanzen

Verschiedene CDK4/6-Inhibitoren können beim metastasierten Hormonrezeptor-positiven/HER2-negativen Mammakarzinom eingesetzt werden, um die endokrine Resistenz zu überwinden. Prof. Dr. med. Jens Huober (St. Gallen) präsentierte entsprechende Studiendaten und einen möglichen Therapiealgorithmus.

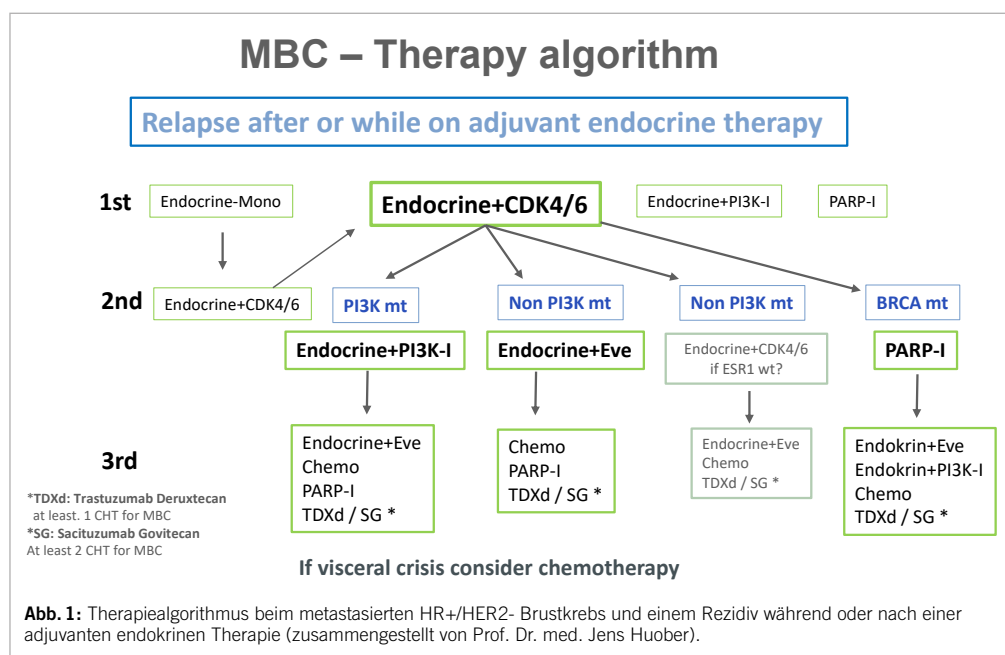
Gemäss der aktuellen Leitlinie der deutschen Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) stellt die endokrin-basierte Therapie die erste Therapieoption in der Behandlung des metastasierten Hormonrezeptor-positiven (HR+) Mammakarzinoms (oder eines Tumors mit unbekanntem Rezeptorstatus) dar (1). «Wir wissen, dass die endokrine Monotherapie in dieser Situation sehr wirksam sein kann. Mit ihr können wir gemäss Studien ein progressionsfreies Überleben erreichen, das etwa zwischen 14 und 16 Monaten liegt», erklärte Prof. Dr. med. Jens Huober (St. Gallen). Bekannt sei aber auch, dass es zu einer endokrinen Resistenz kommen oder auch primäre Resistenzen vorliegen können. Mittlerweile gibt es jedoch verschiedene Strategien, wie z.B. der Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren, in Kombination mit einer endokrinen Therapie, um diese Resistenz zu überwinden. Über diese Substanzen sprach Prof. Huober denn auch im Anschluss.

CDK4/6-Inhibitoren bei endokriner Resistenz

Zum Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren als Erstlinientherapie beim metastasierten HR+/HER2-negativen Mammakarzinom liegen Daten aus drei «Landmark» Studien vor: PALOMA 2, MONALEESA 2 und Monarch 3 (Abb. 1) (2-6). «Die drei Studien ergaben nicht nur eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, sondern im Falle von Monaleesa 2 auch einen signifikanten Überlebensvorteil», fasste Prof. Huober die Resultate der Studien zusammen. Auch Monarch 3 zeigte einen bisher nicht signifikanten, aber numerischen Überlebensvorteil von 12 Monaten (in der Grössenordnung der Monaleesa 2 Studie) durch die Zugabe des CDK4/6-Inhibitors Abemaciclib.

Die drei CDK4/6-Inhibitoren wurden zudem, zusammen mit Fulvestrant als endokrinem Backbone, im Rahmen der Studien

Paloma 3, Monaleesa 3 und Monarch 2 auch bei Patientinnen untersucht, die im metastasierten Setting bereits eine Vorbehandlung mit einem Aromataseinhibitor erhalten hatten (Tab. 2). «In allen drei Studien sprach das progressionsfreie Überleben für die kombinierte Therapie, mit Hazard Ratios im Bereich von 0,5», so Prof. Huober. Die Kombinationen mit Abemaciclib bzw. Ribociclib führten zudem zu einem signifikant besseren Gesamtüberleben. Anhand von Real-World-Daten aus Deutschland zeigte Prof. Huober anschliessend auch auf, dass die Ergebnisse dieser Studien das Vorgehen in der Praxis tatsächlich beeinflusst haben.¹⁵ So hat



über den Zeitraum von 2014 bis 2018 der Einsatz einer endokrinen Monotherapie sowie einer Chemotherapie erheblich abgenommen, während der Anteil der Kombination aus CDK4/6-Inhibitoren und einer endokrinen Therapie stark zugenommen hat. «Ich kann ihnen versichern, dass der Anteil der Kombinationstherapien seither noch weiter gestiegen ist», ergänzte der Redner. «Die Studiendaten haben also die klinische Realität erreicht», meinte er.

Im zweiten Teil seines Vortrags beleuchtete Prof. Huober die Studiendaten zu weiteren Substanzen, wie dem mTOR-Inhibitor Everolimus, dem Pi3K-Inhibitor Alpelisib, dem oralen, selektiven Östrogenrezeptor-Degrader (SERD) Elacestrant und den Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten Trastuzumab Deruxtecan und Sacituzumab Govitecan, die bei endokrin nicht mehr sensiblen Tumoren ebenfalls eingesetzt werden können und präsentierte zum Abschluss einen möglichen Therapiealgorithmus (Abb. 1). Er erläuterte dazu: «Die meisten der Patientinnen, die während oder nach einer adjuvanten endokrinen Therapie ein Rezidiv erleiden, werden heute standardmässig mit der Kombination aus einer endokrinen Therapie plus einem CDK4/6-Inhibitor behandelt. In der zweiten Linie gibt es mehrere Möglichkeiten. Die Wahl wird hier unter anderem vom Pi3K-Mutationsstatus beeinflusst. Bei einer BRCA-Mutation kann zudem ein PARP-Inhibitor eingesetzt werden. In der dritten Linie wird die Wahl noch komplizierter. Ich denke aber, wenn wir die aktuellen Studiendaten berücksichtigen, dann sind Trastuzumab Deruxtecan und Sacituzumab Govitecan

Die drei Landmark-Studien zum Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren als 1. Therapielinie im fortgeschrittenen Setting (2-6).					
Studie	Vorthherapie	N	Therapie	Progressionsfreies Überleben (Monate)	Gesamtüberleben (Monate)
Paloma 2 (2)	1. Linie adjuvant	666	Letrozol vs. Letrozol + Palbociclib	14,5 vs. 24,8 (HR 0,58)	51,2 vs. 53,9 (HR 0,95)
Monaleesa 2 (3, 4)	1. Linie adjuvant	668	Letrozol vs. Letrozol + Ribociclib	14,7 vs. 25,3	51,4 vs. 63,9 (Delta 12,5 Mo.) (HR 0,76; p = 0,004)
Monarch 3 (5, 6)	1. Linie adjuvant	493	Letrozol/Anastrozol vs. Letrozol/Anastrozol + Abemaciclib	14,7 vs. 28,1 (HR 0,54)	54,5 vs. 67,1 (Delta 12,6 Mo.) (HR 0,75; p = 0,03)

Studien zum Einsatz von CDK4/6-Inhibitoren bei Patientinnen, die im metastasierten Setting bereits vorbehandelt waren (7-14).					
Studie	Vorthherapie	N	Therapie	Progressionsfreies Überleben (Monate)	Gesamtüberleben (Monate)
Paloma 3 (7-9)	Nach AI 1st/2nd	521	Fulvestrant vs. Fulvestrant + Palbociclib	3,8 vs. 9,2 (HR 0,43)	28 vs. 34,8 (HR 0,81; p = 0,02, Follow-up: 73 Mo.)
Monaleesa 3 (10-12)	Nach AI 1st/2nd	726	Fulvestrant vs. Fulvestrant + Ribociclib	12,8 vs. 20,6 (HR 0,59)	41,5 vs. 53,7 (HR 0,72; p = 0,0045, Follow-up: 56 Mo.)
Monarch 2 (13, 14)	Nach AI 1st/2nd	669	Fulvestrant vs. Fulvestrant + Abemaciclib	9,3 vs. 16,4 (HR 0,55)	37,2 vs. 46,7 (HR 0,75; p = 0,013, Follow-up: 48 Mo.)

Optionen, die auch gut in diesem fortgeschrittenen Setting eingesetzt werden könnten.» Im Falle einer viszeralen Krise sei eine Chemotherapie die erste Wahl, schloss er seine Ausführungen.

▼ Dr. Therese Schwender

Quelle: «Current practice session breast cancer & gynecological tumours». 5th Swiss Oncology & Hematology Congress (SOHC), 17. November 2022, Basel

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



LONG-TERM OVERALL SURVIVAL BENEFIT

IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA³

BAVENCIO® + BSC demonstrated superior overall survival vs BSC alone in patients whose disease had not progressed with platinum-containing chemotherapy.^{3,4}

23.8 MONTHS **vs** **15.0 MONTHS³**

mOS
BAVENCIO® + BSC

mOS
BSC alone

Hazard ratio: 0.76 (95% CI: 0.631, 0.915); 2-sided P=0.0036

BSC = best supportive care; CI = confidence interval; mOS = median overall survival; PD-L1 = Programmed death ligand 1

BAVENCIO® (20 mg/ml avelumab, fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody).
I: For the treatment of patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC). As monotherapy for the first-line maintenance treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) whose disease has not progressed with first-line platinum based induction chemotherapy. **PO:** 10 mg/kg body weight once every 2 weeks, administered intravenously over 60 minutes until disease progression or unacceptable toxicity. Premedication with an antihistamine and with paracetamol at least prior to the first 4 infusions. Handling instructions and guidelines for withholding or discontinuation of the therapy are to be strictly adhered to. **CI:** Hypersensitivity to avelumab or to any of the excipients. **W:** Immune-related adverse reactions including haemophagocytic lymphohistiocytosis, immune-related pneumonitis, immune-related hepatitis, immune-related colitis, immune-related pancreatitis, immune related myocarditis, immune-related endocrinopathies (hypothyroidism or hyperthyroidism, adrenal insufficiency, type 1 diabetes mellitus), immune-related nephritis. Infusion-related reactions which might be severe. Adverse events in transplant recipients, embryofetal toxicity. **IA:** None known. **Most common UE:** Immune-related adverse reactions and infusion-related reactions. Headache, dizziness, neuropathy peripheral, hypertension, hypotension, dry mouth, increased liver values, fatigue, pyrexia,

asthenia, chills, influenza like illness, nausea, vomiting, diarrhoea, constipation, decreased appetite, weight decreased, hyponatraemia, abdominal pain, urinary tract infection, dyspnoea, cough, pneumonitis, dysphonia, rash, pruritus, dry skin, anaemia, lymphopenia, thrombocytopenia, hypothyroidism, hyperthyroidism, back pain, arthralgia, myalgia, creatinine, amylase or lipase increased, peripheral oedema. **P:** 1 + 4 vials of 10 ml (200 mg avelumab). [A] For further information, see www.swissmedicinfo.ch. AUG21

References

1. Current product information. BAVENCIO® (avelumab), www.swissmedicinfo.ch.
2. Swissmed approved human medicines. Available at: https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/listen_neu.html. Accessed February 2022.
3. Powles T, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): long-term follow up results from the JAVELIN Bladder 100 trial. Presented at ASCO GU February 2022.
4. Powles T, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2020;383(13):1218-1230.
5. Limitatio according to www.spezialistenliste.ch, Accessed June 2022. References are available on request.

Widersprüchliche Resultate zur adjuvanten Immuntherapie

Eine Studie zur adjuvanten Immuntherapie beim Nierenzellkarzinom zeigte eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens. Das Gesamtüberleben kann aktuell noch nicht abschliessend beurteilt werden. Drei weitere Studien erreichten ihren primären Endpunkt nicht. Diese Situation schürt nicht nur die Diskussion über die Validität des krankheitsfreien Überlebens als Endpunkt, sondern erfordert auch viel Geschick bei der Kommunikation mit den Betroffenen.

PD Dr. med. Ursula Vogl (Istituto Oncologico della Svizzera Italiana/ Bellinzona) erläuterte zu Beginn ihres Vortrages die Ziele einer adjuvanten Systemtherapie, wie sie bei Nierenzellkarzinom-Patientinnen und -Patienten mit einem hohen Rezidivrisiko zum Einsatz kommen könnte. Die Therapie sollte selbst bei Fehlen eines sichtbaren Tumors (nach Nephrektomie +/- Metastasektomie) wirksam sein, sie sollte wenig belastend sein in Bezug auf Kosten, Verabreichungsart- und -häufigkeit, sie sollte eine geringe Toxizität aufweisen (keine Nebenwirkungen $\geq$ Grad 3, keine chronischen oder irreversiblen Nebenwirkungen) und sie sollte – im Idealfall – das Gesamtüberleben (OS) verlängern (bei erhaltener Lebensqualität).

Welcher Endpunkt ist der beste?

«Das Gesamtüberleben ist der Goldstandard und sollte der bevorzugte Endpunkt klinischer Studien darstellen», sagte sie. Nachteilig sei, dass dafür eine grössere Studienpopulation notwendig ist, dass das Auslesen der Studien länger dauert und die Medikamente weniger rasch zugelassen werden. Allerdings habe das Oncological Drug Advisory Committee der FDA auch das krankheitsfreie Überleben (DFS) bzw. das ereignisfreie Überleben (EFS) als valide Endpunkte für Studien zu adjuvanten Therapie zugelassen (1). «Wir müssen also das krankheitsfreie oder ereignisfreie Überleben als Surrogat-Endpunkte für die Wirksamkeit akzeptieren», so PD Dr. Vogl weiter. «Das Gesamtüberleben sollte offiziell in jedem Fall als sekundärer Ergebnisparameter angegeben und bei der Auswahl bzw. der Diskussion einer adjuvanten Therapie mit unseren Patienten berücksichtigt werden.»

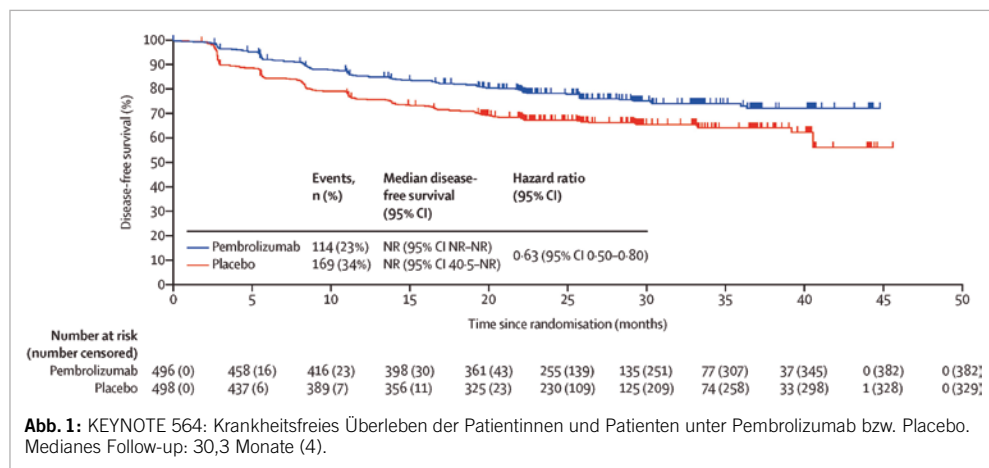
Mehrere Studien zum adjuvanten Einsatz von Tyrosinkinasehemmern (TKI) wie Sorafenib, Pazopanib und Axitinib, die in der metastasierten Situation schon seit vielen Jahren eingesetzt werden, waren negativ. Einzig die STRAC Studie ergab für Sunitinib im Vergleich zu Placebo ein signifikant längeres DFS (primärer Endpunkt) bei einem nicht signifikant unterschiedlichen OS (2, 3). «Die Behandlung war mit 48% Grad 3 und 12% Grad 4 Nebenwirkun-

gen zudem sehr toxisch, was bei 28% der Studienteilnehmenden zu einem Abbruch der Therapie führte», kommentierte PD Dr. Vogl.

Immuntherapie: einmal positiv.....

Eine Lösung für diese unbefriedigende Situation könnte sein, eine andere Substanzklasse zu versuchen. Die Entscheidung fiel dabei auf die Immuntherapie im Sinne des Einsatzes von Checkpoint-Inhibitoren. In der Studie KEYNOTE 564 wurden insgesamt 994 Patientinnen und Patienten mit einem klarzelligen RCC und einer Nephrektomie < 12 Woche vor Randomisierung entweder zu einer einjährigen Behandlung mit Pembrolizumab (200 mg alle 3 Woche) oder Placebo randomisiert. Der primäre Endpunkt war das DFS (durch Studienärzte bestimmt), als sekundärer Hauptendpunkt wurde das OS festgelegt. PD Dr. Vogl wies hier zudem darauf hin, dass die selteneren Fälle eines nicht-klarzelligen Nierenzellkarzinoms in allen Studien stets unterrepräsentiert sind. KEYNOTE 564 schloss hauptsächlich Erkrankte mit M0 intermediat bis high risk und M0 high risk ein, daneben aber auch knapp 9% in beiden Behandlungsarmen mit M1 NED (synchron oligometastasiert). Nachdem bereits die erste Interimsanalyse ein signifikant besseres DFS für Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo ergeben hatte, wurde dieses Resultat durch die neuste Auswertung mit einem medianen Follow-up von 30,3 Monaten noch bestätigt (HR 0,63 [95% CI 0,50-0,80]; $p < 0,0001$) (Abb. 1)(4). Die 2-Jahres-DFS Raten betrugen 78,3% unter Pembrolizumab und 67,3% in der Placebogruppe. Auch in den Fällen von Tumoren mit sarkomatoiden Eigenschaften führte die Behandlung mit Pembrolizumab zu einem besseren DFS (HR 0,54; 95% CI 0,29-1,00). «Im Gesamtüberleben zeigte sich ein Trend für ein besseres Abschneiden der Behandlung mit Pembrolizumab. Allerdings sind die Daten für eine abschliessende Beurteilung noch nicht reif genug», ergänzte die Rednerin. Bei 20,7% der Studienteilnehmenden in der Pembrolizumab-Gruppe führten therapieassoziierte Nebenwirkungen zu einem Abbruch der Therapie (vs. 2% unter Placebo). Neben-

wirkungen der Grade 3 bis 5 traten bei 18,9% der Erkrankten auf (vs. 1,2% unter Placebo). «Das ist eine niedrige Rate. Im individuellen Fall kann so eine Nebenwirkung allerdings zu Langzeit-Konsequenzen, manchmal sogar zu lebenslangen Folgen führen», gab PD Dr. Vogl zu bedenken. Sie wies hier zudem darauf hin, dass die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab bisher erst von der FDA und EMA zugelassen wurde, eine Swissmedic-Zulassung liegt aktuell noch nicht vor.



.... und dreimal negativ

«Die grosse Konfusion erreichte uns dann am diesjährigen ESMO», erklärte PD Dr. Vogl weiter. «Wir alle haben uns schon mit dem Gedanken abgefunden, unseren Patientinnen und Patienten routinemässig eine adjuvante Immuntherapie vorzuschlagen und dann erwiesen sich drei weitere Studien in diesem Setting als negativ.» Neben CheckMate 914 (Teil A: Nivolumab plus Ipilimumab vs. Placebo) und IMmotion010 (Atezolizumab vs. Placebo) zeigte auch PROSPER (Nivolumab 1x präoperativ und 9x alle 4 Wochen postoperativ vs. Beobachtung) keine signifikante Verbesserungen des DFS bzw. rezidivfreien Überlebens (Tab. 1) (5-7). «In den ESMO News wurde das mit «Drei Studien verfehlten ihren primären Endpunkt – zurück zum Anfang für die adjuvante Immuntherapie?» kommentiert», sagte die Rednerin und berichtete darüber, dass Prof. Dr. med. Thomas Powles (London/UK) als Diskutant der Abstracts der IMmotion010 und PROSPER Studie fand, die negativen Resultate könnten dadurch bedingt sein, dass eine PD-1- und eine PD-L1-Blockade im adjuvanten Setting eine unterschiedliche Wirkung aufweist. Ein systematischer Review hat in der Tat gezeigt, dass eine PD-1-Inhibition im Vergleich zu einer PD-L1-Inhibition zu besseren Resultaten führen kann (8). «Bei der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab haben wir zusätzlich auch Bedenken hinsichtlich der Sicherheit der Behandlung», führte PD Dr. Vogl weiter aus. So hätte in CheckMate 914 lediglich die Hälfte aller Patienten alle Behandlungszyklen abgeschlossen, 43% hätten die Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen, 29% aufgrund von behandlungsassoziierten Nebenwirkungen. «Was

Zusammenstellung der drei am ESMO 2022 präsentierten negativen Studien zur adjuvanten Immuntherapie beim Nierenzellkarzinom (5-7).				
Studie	N	Behandlung	M1 NED	Primärer Endpunkt
CheckMate 914	816	Teil A: Nivolumab + Ipilimumab vs. Placebo	Nein	DFS HR 0,92 (95%CI 0,71-1,19) p = 0,5347
IMmotion010	778	Atezolizumab vs. Placebo 1 Jahr	Ja	DFS HR 0,93 95% CI 0,75-1,15 p = 0,4950
PROSPER	766	Nivolumab 1 x präop + 9x/q4w postop. vs. Beobachtung	Ja (oligo-M1)	RFS HR 0,97 (95%CI 0,74-1,28) p = 0,43

sind nun die Schlussfolgerungen?», fragte PD Dr. Vogl. «Eine adjuvante Behandlung mit Pembrolizumab kann mit den Patientinnen und Patienten diskutiert werden. Sie müssen jedoch gut über die widersprüchlichen Daten zur Wirksamkeit und über das Risiko potenziell schwerer, lebensverändernder Nebenwirkungen informiert sein. Hier sind wir also gefordert», schloss sie.

▼ Dr. Therese Schwender

Quelle: «Current practice session urogenital cancers». 5th Swiss Oncology & Hematology Congress (SOHC), 17. November 2022, Basel

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

Fortgeschrittenes hepatozelluläres Karzinom

Kombinationen verbessern Outcome

Nachdem sich die Monotherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom nicht als erfolgreich erwiesen hat, wurden unterschiedlich zusammengesetzte Kombinationen untersucht. Atezolizumab kombiniert mit Bevacizumab hat dabei überzeugt und stellt bei entsprechend geeigneten Patientinnen und Patienten mittlerweile die Standardtherapie darstellt. Andere Kombinationen erwiesen sich meist nur in Teilbereichen als den jeweiligen Vergleichstherapien überlegen.

«Bei Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom können wir mit einer Nivolumab- oder Pembrolizumab-Monotherapie lediglich eine objektive Ansprechrate von etwa 10 bis 15% und keinen klaren Überlebensvorteil erreichen», erklärte PD Dr. med. Sara De Dosso (Istituto Oncologico della Svizzera Italiana/Bellinzona). Dies habe dazu geführt, dass verschiedene Kombinationen untersucht wurden, darunter die Kombination aus einem Checkpoint-Inhibitor mit einem Tyrosinkinasehemmer (TKI) oder einem Vascular-Epithelial-Growth-Factor(VEGF)-Inhibitor. «Gerade mit einem VEGF-Inhibitor können wir die Tumor-Mikroumgebung günstig beeinflussen. So stimulieren wir zytotoxische T-Lymphozyten und dendritische Zellen, während wir gleichzeitig die Aktivität immunsuppressiver Zellen hemmen», beschrieb Dr. De Dosso.

Besseres Outcome unter Kombination

Getestet wurde die Kombination eines Checkpoint-Inhibitors mit einem VEGF-Inhibitor in der Studie IMbrave 150 (1). Sie schloss Patientinnen und Patienten (n = 501) mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten und/oder inoperablen hepatozellulären Karzinom (HCC) ein, die bisher keine systemische Therapie erhalten hatten. Sie erhielten entweder die Kombination aus Atezolizumab (1200 mg i.v. alle 3 Wochen) und Bevacizumab (15 mg/kg alle 3 Wochen) oder Sorafenib (400 mg/Tag). Die koprimary Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS). «Ich bin sicher, dass Sie alle über diese Studie informiert sind, denn sie fiel positiv aus», so die Rednerin. So zeigte sich für die Kombination im Vergleich zu Sorafenib sowohl ein signifikanter Überlebensvorteil (HR 0,58; 95% CI 0,42-0,79; p < 0,001) als auch ein signifikant besseres PFS (HR 0,59; 95% CI 0,47-0,76; p

< 0,001). «Wir haben es hier mit einer sehr aktiven Kombination zu tun, die objektive Ansprechrate beträgt um die 30%. All diese Resultate führten denn auch zur entsprechenden Swissmedic-Zulassung», erläuterte Dr. De Dosso. Das am ASCO GI Kongress 2021 präsentierte Update zeigte ein medianes OS für die Kombination von 19,2 Monaten im Vergleich zu 13,4 Monaten unter Sorafenib (HR 0,66; 95% CI 0,52-0,85; $p = 0,0009$) (2). «Unter der Kombination gibt es aber auch einige Nebenwirkungen von besonderem Interesse, die hauptsächlich im Zusammenhang mit der Aktivität von Bevacizumab stehen», berichtete die Rednerin. Sie wies hier insbesondere auf das Auftreten von Blutungen aller Grade bei 25,2% der Studienteilnehmenden unter Atezolizumab plus Bevacizumab hin (Grad 3-4: 6,4%) und betonte: «Dies sollte bei der Wahl dieser Kombination als Erstlinientherapie berücksichtigt werden.»

COSMIC-312: Atezolizumab plus TKI

Die Kombination aus Atezolizumab und dem TKI Cabozantinib wurde im Rahmen der Phase-III-Studien COSMIC-312 im Vergleich zu einer Monotherapie mit Sorafenib bzw. Cabozantinib untersucht (3). Die Analysen zum Zeitpunkt des Daten-Cut-offs (8. März 2021) umfassten die ersten 837 Patientinnen und Patienten, die randomisiert der Kombinationstherapie aus Cabozantinib plus Atezolizumab ($n=432$) bzw. einer Monotherapie mit Sorafenib ($n=217$) oder Cabozantinib ($n=188$) zugewiesen wurden. Während die Studie einen signifikanten Benefit der Kombination in Bezug auf das PFS ergab, konnte dies für das OS nicht gezeigt werden (Abb.1). «Auch die Ansprechrate der Kombination war mit 11% ziemlich enttäuschend», fand Dr. De Dosso. «Wir warten natürlich noch auf die finale OS-Auswertung. Aber vermutlich wird diese Kombination nicht zum Standard in der Behandlung des hepatozellulären Karzinoms werden. Am diesjährigen ESMO wurden im Weiteren Resultate der LEAP-002 Studie präsentiert, welche die Kombination aus Pembrolizumab mit dem TKI Lenvatinib als Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen HCC untersucht (4). Zwar erreichten die primären Endpunkte, OS und PFS, die jeweiligen vordefinierten statistischen Signifikanzen nicht, mit einem medianen OS von 21,2 Monaten führte die Kombination aber zum längsten medianen OS, das jemals in einer Phase-III-Studie zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen HCC berichtet wurde (Tab. 1). «Auch das sollte bei der Wahl einer Erstlinientherapie berücksichtigt werden», kommentierte die Rednerin.

Duale Checkpoint-Blockade

Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der Situation von Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC stellt der kombinierte Einsatz von zwei Checkpoint-Inhibitoren dar. Die Ergebnisse der randomisierten internationalen Phase-III-Studie HIMALAYA zeigten, dass eine einzelne Dosis (300 mg) des Anti-CTLA-4-Hemmers Tremelimumab, als Primer, in Kombination mit dem Anti-PD-L1-Hemmer Durvalumab (1500 mg, alle 4 Wochen) das Mortalitätsrisiko bei Patientinnen und Patienten ($n = 1'171$) mit inoperablem Leberzellkarzinom im Stadium III oder IV im Vergleich zu Sorafenib signifikant um 22 % verringert ($p = 0,0035$) (5). Das mediane OS betrug 16,4 Monate unter der Kombination vs. 13,8 Monate unter Sorafenib. Die Studie untersuchte zusätzlich die Nichtunterlegenheit einer Durvalumab-Monotherapie im Vergleich zu Sorafenib in Bezug auf das OS. Auch dieser Endpunkt wurde erreicht. «Interessant ist, dass die Durvalumab-Monotherapie mit 16,6 Monaten praktisch genau das gleiche mediane Gesamtüberle-

ben erreichte wie die Kombination», ergänzte Dr. De Dosso. Trotz des Nutzens hinsichtlich OS ergab sich für das PFS kein signifikanter Unterschied. Die objektive Ansprechrate lag unter der Kombination bei 20,1% und unter der Durvalumab-Monotherapie bei 17,0% (Sorafenib: 5,1%). «Behandlungsassoziierte Blutungsereignisse wurden bei dieser Kombination aufgrund der Wirkmechanismen der beiden verwendeten Substanzen nicht erwartet», so die Rednerin. Ihre Rate war denn auch mit 1,8% (alle Grade) unter der Kombination und 0,8% unter Durvalumab-Monotherapie niedrig (Sorafenib: 4,8%) (5).

Welche Hauptüberlegungen sollte nun beim Entscheid für eine Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen HCC getroffen werden? Wie Dr. De Dosso erläuterte, kann bei einer Kontraindikation für einen Checkpoint-Inhibitor (z.B. transplantierte Patientinnen und Patienten) Sorafenib oder Lenvatinib in Betracht gezogen werden. Bei Erkrankten ohne Checkpoint-Inhibitor-Kontraindikation und ohne ein hohes Risiko für Blutungen bzw. ohne eine unkontrollierte Hypertonie stellt die Kombination Atezolizumab plus Bevacizumab die Standardbehandlung dar. «Bei hohem Blutungsrisiko bzw. einer unkontrollierten Hypertonie haben wir mit der Kombination aus Tremelimumab und Durvalumab eine Option mit bestätigter Wirksamkeit. Sollten irgendwelche Bedenken gegenüber einer Checkpoint-Inhibitor-Kombination bestehen, kann auch eine Durvalumab-Monotherapie in Betracht gezogen werden», schloss Dr. De Dosso.

► Dr. Therese Schwender

Quelle: «Current practice session gastrointestinal tumours». 5th Swiss Oncology & Hematology Congress (SOHC), 17. November 2022, Basel

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

Positive Studie beim Cholangiokarzinom

Die TOPAZ-1-Studie untersuchte Durvalumab plus Chemotherapie (Cisplatin/Gemcitabin) im Vergleich zu Placebo plus Chemotherapie bei bisher unbehandelten Patientinnen und Patienten mit einem fortgeschrittenem Cholangiokarzinom (6). Durvalumab plus Chemotherapie verbesserte das OS signifikant gegenüber Placebo plus Chemotherapie (HR 0,80; 95% CI 0,66-0,97; $p = 0,021$). «Eine Separation der OS-Kurven fand jedoch erst nach etwa 6 Monaten statt», kommentierte Dr. De Dosso dieses Resultat. Das sei eher etwas enttäuschend, zudem gebe es keine Subgruppe, die besonders von der Behandlung zu profitieren scheine. Auch die PD-L1-Expression erwies sich nicht als ein prädiktiver Faktor für ein Ansprechen. Durvalumab plus Chemotherapie zeigte in TOPAZ-1 im Weiteren Verbesserungen gegenüber Placebo plus Chemotherapie bei vorgegebenen sekundären Endpunkten, einschliesslich PFS (HR 0,75; 95% CI 0,63-0,89; $p = 0,001$) und objektiver Ansprechrate (26,7% vs. 18,7%). Das am diesjährigen ESMO präsentierte OS-Update der Studie zeigte für Durvalumab plus Chemotherapie weiterhin einen klinisch bedeutsamen Nutzen im Vergleich zu Placebo plus Chemotherapie (7).

Wie Dr. De Dosso abschliessend erläuterte, bestehe weiterhin die offene Frage, welche Patientinnen und Patienten mit Cholangiokarzinom von einer Checkpoint-Blockade am meisten profitieren könnten. Es seien weitere Biomarker notwendig, neben PD-L1, MSI (Mikrosatelliteninstabilität) und TMB (Tumormutationslast). «Wir brauchen hier mehr Forschung und mehr Erkenntnisse für eine bessere Patientenselektion.»

POWERED BY V REMISSION

VENCLYXTO® + Rituximab

Die Perspektive für Ihre R/R-CLL-Patienten: Therapiefreiheit^{†,1,2}

Auch
in der AML
zugelassen^{‡,3}

- Der einzige zugelassene BCL-2-Inhibitor⁴, der die Wiederherstellung der Apoptose in CLL-Zellen ermöglicht⁵
- Tiefes Ansprechen (uMRD)¹ assoziiert mit längerem PFS^{*,2}
- 2-Jahre-Therapie für ein längeres Gesamtüberleben^{*,1,6}
- Gut charakterisiertes Verträglichkeitsprofil¹



 **VENCLYXTO®**
venetoclax tablets

[†] Mit VenR 33,9 Monate längere mediane Zeit bis zur nächsten CLL Therapie: VenR vs. BR: 57,8 Monate vs. 23,9 Monate (HR 0,26; 95 % KI [0,20–0,35], p<0,001).

^{*} Im Vergleich mit Bendamustin + Rituximab.

[‡] VENCLYXTO® wird in Kombination mit Azacitidin oder Decitabin oder niedrig dosiertem Cytarabin angewendet bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine intensive Chemotherapie nicht infrage kommt. Ausgenommen sind Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie (APL).

AML: Akute myeloische Leukämie; **BCL-2:** B-cell 2 lymphoma; **CLL:** Chronische lymphatische Leukämie; **PFS:** Progressionsfreies Überleben; **R/R CLL:** Rezidierte/refraktäre chronische lymphatische Leukämie; **uMRD:** Nicht detektierbare minimale Resterkrankung

1. Seymour JF et al., Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2018;378(12):1107–1120 (incl. suppl.). 2. Kater AP et al., Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. J Clin Oncol 2020 Dec 1;38(34):4042–4054. 3. Fachinformation VENCLYXTO® (Venetoclax), www.swissmedinfo.ch. 4. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. Am J Hematol. 2021 Dec 1;96(12):1679–1705. 5. Souers AJ et al., ABT-199, a potent and selective BCL-2-inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. Nat Med. 2013;19(2):202–208. 6. Kater AP et al., Five-year analysis of MURANO study demonstrates enduring undetectable minimal residual disease (uMRD) in a subset of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL) patients (pts) following fixed-duration venetoclax-rituximab (VenR) therapy (Tx). Abstract. Blood. 2020;136(suppl 1):19–21.

Die Referenzen können durch Fachpersonen bei medinfo.ch@abbvie.com angefordert werden.

Kurzfassung Fachinformation VENCLYXTO® (Venetoclax)

I: CLL: In Kombination mit Rituximab bei Erwachsenen zur Behandlung von chronisch lymphatischer Leukämie mit ≥ 1 Vortherapie. Als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL mit 17p Deletion oder TP53-Mutation und Therapieversagen unter Inhibitor des B Zell-Rezeptor-Signalwegs. AML: In Kombination mit Azacitidin oder Decitabin oder niedrig dosiertem Cytarabin bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie, für die eine intensive Chemotherapie nicht infrage kommt. Ausgenommen sind Patienten mit akuter Promyelozytenleukämie. **D:** Einmal täglich mit Wasser zu einer Mahlzeit zur gleichen Zeit. CLL: schrittweise Dosiserhöhung über 5 Wochen von 20 mg über 7 Tage bis zu 400 mg. In Kombination mit Rituximab, Hinzugabe von Rituximab nach abgeschlossener Aufdosierung von Venclyxto. 400 mg Venclyxto täglich ab Tag 1 Zyklus 1 von Rituximab über 24 Monate. AML: schrittweise Dosiserhöhung über 3 Tage von 100 mg bis 400 mg in Kombination mit Azacitidin und Decitabin und über 4 Tage bis 600 mg mit Cytarabin. Informationen zur Vorbeugung eines Tumorlysesyndroms (TLS) und Dosisanpassung bei TLS und anderen Toxizitäten beachten. **KI:** Überempfindlichkeit gegen Inhaltsstoffe. Gleichzeitige Anwendung mit starken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn und während Aufdosierungsphase (CLL) oder Johanniskraut-Zubereitungen (alle Patienten). **IA:** Vorsicht bei der Anwendung von CYP3A-, P-gp-, BCRP-Inhibitoren/-Substraten, CYP3A-Induktoren, Gallensäure-Komplexbildnern, Statinen und Warfarin; Dosisanpassungen können notwendig sein. **UW:** Sehr häufige Nebenwirkungen ($\geq 1/10$): Sepsis, Pneumonie, Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Lymphopenie, Hyperkalämie, Hyperphosphatämie, Hypokalzämie, Hypokaliämie, verminderter Appetit, Schwindel/Synkope, Kopfschmerzen, Hämorrhagie, Hypotonie, Dyspnoe, Durchfall, Stomatitis, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Verstopfung, Arthralgie, Asthenie, Fatigue, Bilirubin-Konzentration im Blut erhöht, Gewichtsabnahme. **P:** Venclyxto Filmtabletten, 10 mg (10 oder 14 Tabletten), 50 mg (5 oder 7 Tabletten) oder 100 mg (7, 14 oder 112 Tabletten) in Blisterpackungen. Liste A; kassenzulässig mit Limitatio. **Z:** AbbVie AG, Alte Steinhauserstrasse 14, 6330 Cham, Tel. (+41) 41 399 15 00 (V6).

Ausführliche Informationen, siehe Arzneimittel-Fachinformation: www.swissmedinfo.ch

abbvie

Real-World-Daten aus der DACH-Region

VenR bei breitem Patientenspektrum mit R/R CLL wirksam

Venetoclax hat die Therapielandschaft der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) und der akuten myeloischen Leukämie (AML) erweitert (1, 2). Bei der rezidierten/refraktären (R/R) CLL lieferte die Phase-III-Studie MURANO überzeugende Wirksamkeitsnachweise für die Kombination aus Venetoclax und Rituximab (VenR) (3). Die Real-World-Studie VerVe ergänzte diese Ergebnisse nun um vielversprechende Daten aus dem Praxisalltag (4). Am diesjährigen Swiss Oncology and Hematology Congress (SOHC) in Basel blickten die Experten Prof. Dr. med. Georg Stüssi, Dr. med. Adalgisa Condoluci und Prof. Dr. med. Thomas Pabst im Rahmen eines Satellitensymposiums auf die bisherigen Erkenntnisse aus der VerVe-Studie zurück und gaben spannende Ausblicke auf zukünftige Real-World-Analysen bei AML-Patienten in der Schweiz.

Die laufende, nicht-interventionelle Beobachtungsstudie VerVe untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Venetoclax bei CLL-Patienten unter realen Praxisbedingungen in Deutschland, Österreich und der Schweiz gemäss lokaler Zulassung (4). In der Schweiz ist die Kombinationsbehandlung mit VenR bei Erwachsenen R/R CLL-Patienten zugelassen, die mindestens eine vorgängige Therapie erhalten haben (5).

Gutes Gesamtansprechen auf VenR auch bei Patienten, die nicht die Studieneinschlusskriterien erfüllen (6)

Ob Patienten, die nicht den Einschlusskriterien der zulassungsrelevanten MURANO-Studie entsprechen, genauso von einer

VenR-Behandlung profitieren, wie jene, die die Studieneinschlusskriterien erfüllen, untersuchte eine Subgruppenanalyse der VerVe-Studie, die von der Hämatologin Dr. med. Adalgisa Condoluci vom Ente Ospedaliero Cantonale (EOC) vorgestellt wurde (6). Mehr als die Hälfte der 92 auswertbaren Patienten, die im Rahmen der VerVe-Studie mit VenR behandelt wurden, wäre für eine Teilnahme an der MURANO-Studie nicht infrage gekommen (ungeeignet, n=48) (6). Die Gründe für den Studienausschluss waren vor allem eine eingeschränkte Nierenfunktion und umfassten zudem eine fehlende vorgängige Behandlung mit einer Chemo(immuno)therapie, mehr als 3 vorgängige Therapielinien und eine Ansprechdauer von ≤ 24 Monaten auf eine vorgängige Behandlung mit Bendamustin

und Rituximab. Nach median 18 Monaten waren die Gesamtansprechraten (ORR) vergleichbar hoch zwischen MURANO-ungeeigneten Patienten und MURANO-geeigneten (n=44) Patienten (Abbildung 1). Das geschätzte progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) nach 24 Monaten waren in der MURANO-ungeeigneten Population tiefer als in der geeigneten Population (PFS: 74 % vs. 83 %, OS: 75 % vs. 84 %). Unerwünschte Ereignisse (AEs) des Grades 3–4 traten häufiger bei Patienten auf, die nicht den MURANO-Einschlusskriterien entsprachen (63 % vs. 51 %), ebenso wie schwere AEs (46 % vs. 32 %). Trotz dieser Unterschiede wurde die VenR-Behandlung in beiden Populationen gut vertragen.

Gutes Ansprechen auf VenR auch bei Patienten mit IGHV- und TP53-Aberrationen (7)

Genetische Faktoren wie eine unmutierte Immunglobulin heavy chain (IGHV) sowie eine Mutation im Tumorsuppressor-Gen TP53 oder dessen Deletion können den Krankheitsverlauf von R/R CLL und das Therapieansprechen negativ beeinflussen (8). Dass diese risikoassoziierten Aberrationen sich jedoch nicht negativ auf die ORR einer VenR-Behandlung auswirken, legt eine weitere VerVe-Subgruppenanalyse nahe (7). Von den 92 auswertbaren Patienten war TP53 bei 28 mutiert (TP53-mut) und bei 38 unmutiert (TP53-wt). IGHV war bei 18 Patienten mutiert (IGHV-mut) und bei 36 unmutiert (IGHV-unmut). Nach median 15,4 Monaten erreichten 90 % aller Patienten eine 12-monatige ORR, die in den Subgruppen vergleichbar war. Die Rate der kompletten Remission bzw. der kompletten Remission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte (CR/CRi) in der IGHV-unmut-Gruppe lag mit 64 % jedoch deutlich über jener von Patienten mit

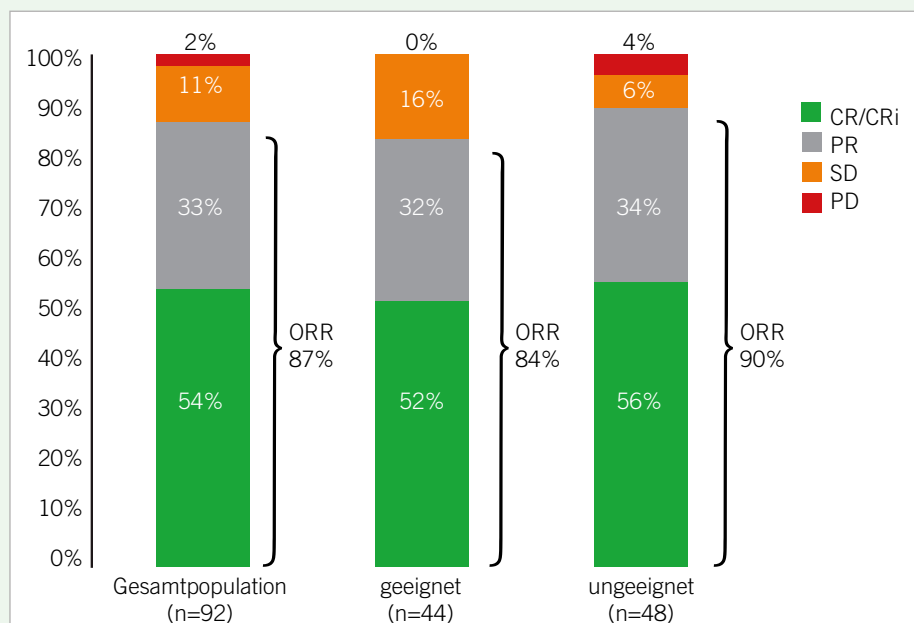


Abb. 1: Beste Gesamtansprechraten (ORR) nach 12 Monaten bei 92 Patienten, die mindestens eine Ven-Dosis erhalten haben und deren Ansprechen mindestens einmal evaluiert wurde. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 18 Monate (Spanne: 0–37). SD: stabile Erkrankung, PR: partielle Remission, CR: komplette Remission, CRi: komplette Remission mit unvollständiger Erholung der Blutwerte. Adaptiert nach (6)

IGHV-Mutation (39%), was mit der kleinen Subgruppengrösse aufgrund häufig fehlender zytogenetischer Informationen zusammenhängen kann. Die geschätzten PFS-Raten nach 12 Monaten waren vergleichbar zwischen TP53-mut und -wt-Patienten (87 % vs. 90 %) sowie zwischen der IGHV-mut und IGHV-unmut-Gruppe (beide 94 %). Ähnliche Ergebnisse ergab die Schätzung des 12-Monats-OS. Die VenR-Behandlung wurde in allen Subgruppen gut vertragen (7).

BCRi-naive Patienten profitieren besonders (9)

Dass insbesondere Patienten, die nicht mit einer B-Zell Rezeptor-Inhibitor (BCRi)-Therapie vorbehandelt waren, von einer VenR-Therapie profitieren können, belegt eine weitere Subgruppenanalyse der VerVe-Studie (9). Knapp zwei Drittel (n=59) der 92 auswertbaren Patienten waren BCRi-naiv. Während die 12-monatigen ORRs zwischen der BCRi-naiven und der BCRi-vorbehandelten (n=33) Subgruppe vergleichbar waren (86 % vs. 83 %), erreichten BCRi-naive Patienten eine mehr als doppelt so hohe CR/CRi-Rate als Patienten, die mit BCRi vorbehandelt waren (53 % vs. 26 %). Auch das 12-monatige PFS und OS erreichten mehr BCRi-naive Patienten (je 95 %) als BCRi-vorbehandelte Patienten (74 % und 78 %) (9). Die höhere Wirksamkeit bei BCRi-naiven Patienten kann unter anderem dadurch begründet sein, dass diese VenR

zu einem früheren Zeitpunkt im Therapiealgorithmus erhielten. Im Vergleich hatten die BCRi-vorbehandelten Patienten bereits mehr vorgängige Therapielinien erhalten und waren häufiger von Grunderkrankungen und genetischen Risikofaktoren betroffen (9).

Rasche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Ven und VenR (10)

Eine weitere Analyse der VerVe-Studie untersuchte den Einfluss von Venetoclax auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (QoL) unter realen Praxisbedingungen (10). Die QoL wurde dabei zu Studienbeginn, am Ende der 5-wöchigen Aufdosierungsphase und nach 6, 12 und 24 Monaten mittels EORTC QLQ-C30- und CLL17-Fragebögen erhoben. Hier zeigte sich, dass der globale Gesundheitszustand der stark vorbehandelten, komorbiden Patientenpopulation unter VenR und Ven-Monotherapie bereits nach der Aufdosierungsphase klinisch signifikant verbessert werden konnte. Der Vorteil gegenüber dem Ausgangswert blieb über 24 Monate erhalten. Weder das Patientenalter noch Komorbiditäten oder TP53-Aberrationen hatten einen Einfluss auf die QoL (10).

Fazit

Die bisherigen Erkenntnisse der laufenden nicht-interventionellen Beobachtungsstudie VerVe zur Sicherheit und Verträglichkeit von VenR bei R/R-CLL-Patienten bestätigen

VALOR: Real-World-Analyse zu AML mit Schweizer Beteiligung (11)

Venetoclax erzielte auch bei der AML Therapieerfolge in klinischen Studien und wurde daher im Dezember 2020 für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter AML zugelassen, für die eine intensive Chemotherapie nicht infrage kommt (5). Inwieweit sich die Ven-Behandlung im Praxisalltag bei AML-Patienten in Österreich und der Schweiz bewähren kann, soll nun die Beobachtungsstudie VALOR untersuchen, die von Prof. Dr. med. Thomas Pabst (Inselspital Bern) vorgestellt wurde (11). An 11 Zentren in der gesamten Schweiz sollen 80 Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit der Ven-Behandlung nachbeobachtet werden. Die Studie wird die Patienten über einen Zeitraum von 24 Monaten verfolgen (11).

die positiven Ergebnisse der Phase-III-Studie MURANO und unterstützen den breiten Einsatz in der Schweiz, auch bei Patienten, die nicht den MURANO-Einschlusskriterien entsprechen (3, 6). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,4 Monaten haben der IGHV-Status und TP53-Mutationen wenig Einfluss auf Wirksamkeit und Verträglichkeit der VenR-Behandlung gezeigt (7). BCRi-naive Patienten scheinen besonders von der VenR-Behandlung zu profitieren (9).

Literatur:

1. Roberts, A.W., et al., Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *New England Journal of Medicine*, 2016. 374(4): p. 311-322.
2. DiNardo, C.D., et al., Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 2020. 383(7): p. 617-629.
3. Seymour, J.F., et al., Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*, 2018. 378(12): p. 1107-1120.
4. VerVe - Observational study of the use of Venetoclax in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) under real-life setting in Austria, Germany, and Switzerland. www.clinicaltrials.gov - NCT03342144.
5. Aktuelle Fachinformation Venclyxto®. www.swissmedinfo.ch.
6. Schwaner, I. et al., Effektivität und Sicherheit von Venetoclax in Kombination mit Rituximab bei r/r CLL-Patienten die für die Zulassungsstudie MURANO geeignet oder ungeeignet gewesen wären – Ergebnisse der nicht-interventionellen prospektiven Beobachtungsstudie VerVe. Poster presented at the Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Kongress, October 7-10 2022, Vienna, Austria. P377.
7. Schwaner, I. et al., Effectiveness and safety of Venetoclax in combination with Rituximab (VenR) in r/r CLL Patients with or without Risk-associated Genetic Markers – Data from the Observational VerVe Study. Poster presented at the European Hematology Association Congress, June 9-12 2022, Vienna, Austria. P646.
8. Seymour, J.F., et al., Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2022. 140(8): p. 839-850.
9. Rossi, D., et al., Safety and Effectiveness of Venetoclax/Rituximab in Bcr-i-Naïve and Bcr-i-Exposed Patients with Relapsed/Refractory CLL Under Real-Life Conditions. Poster presented at the American Society of Hematology congress, December 13-15 2021, Atlanta, Georgia, USA. P3735.
10. Schwaner, I. et al., Lebensqualität von Patienten mit r/r CLL-Patienten die mit Venetoclax Monotherapie oder in Kombination mit Rituximab unter Alltagsbedingungen behandelt wurden – Ergebnisse der nicht-interventionellen prospektiven Beobachtungsstudie VerVe. Poster presented at the Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Kongress, October 7-10 2022, Vienna, Austria. P968.
11. VALOR - Venetoclax AML Observational Real-World study of treatment-naïve patients ineligible for intensive chemotherapy in Switzerland & Austria. www.clinicaltrials.gov - NCT05215639.

Die Referenzen können durch Fachpersonen bei medinfo.ch@abbvie.com angefordert werden

Kurzfachinformation von Venclyxto® im Inserat auf Seite 19

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr. sc. ETH Zürich Jenny Thom

Redaktion: Thomas Becker

Quelle: Satellitensymposium Get REAL! Swiss data on Venetoclax, SOHC, 16. - 18. November 2022, Congress Center Basel

Inhaltlich verantwortet und finanziert von

AbbVie AG, Alte Steinhäuserstrasse 14, Cham

© Aertzverlag medinfo AG, Erlenbach

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate zeigen vielversprechende Resultate

Mehrere Antikörper-Wirkstoff-Konjugate werden aktuell in klinischen Studien bei Patientinnen mit Ovarialkarzinomen und Zervixkarzinomen untersucht. Darunter Mirvetuximab soravtansine und Tisotumab vedotin.

Der Einsatz von Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC) bei gynäkologischen Tumoren soll dazu beitragen, die zytotoxischen Effekte der Therapie zu verstärken, gleichzeitig aber die Off-Target-Toxizitäten zu limitieren. **Dr. med. Ilaria Colombo** (Istituto Oncologico della Svizzera Italiana/Bellinzona) stellte in ihrem Vortrag unter anderem Daten zum ADCV Mirvetuximab soravtansine vor, dessen Antikörper an den Folate-Rezeptor α (FR α) bindet. Dieser Rezeptor wird von Ovarialkarzinomzellen überexprimiert. In der globalen einarmigen Phase-III-Studie SORAYA wurde Mirvetuximab soravtansine bei Patientinnen mit einem platinresistenten Ovarialkarzinom mit hoher FR α -Expression untersucht (1). Die Patientinnen waren mit einer bis drei Therapielinien vorbehandelt. Die Behandlung führte zu einer klinisch relevanten Antitumor-Aktivität (Tab. 1). Diese war unabhängig von der Anzahl Vortherapien und auch unabhängig davon, ob die Patientinnen bereits einen PARP-Inhibitor erhalten hatten oder nicht. So betrug die objektive Ansprechrate bei 1 bis 2 Vortherapien 35,3%, bei 3 Vortherapien 30,2%, bei PARP-Inhibitor-Vorbehandlung (ja bzw. nein) 38,0% bzw. 27,5%. Speziell bei Mirvetuximab soravtansine ist das Auftreten von Nebenwirkungen an den Augen. Zu den häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen gehörten in SORAYA denn auch verschwommenes Sehen (alle Grade: 41%; > Grad 3: 6%) und Keratopathien (36%, 9%), gefolgt von Übelkeit (29%, 0%).

MIRASOL Studie unterwegs

«Basierend auf diesen Daten erhielt Mirvetuximab soravtansine diese Woche die Zulassung der FDA zur Behandlung von

Patientinnen mit platinresistenten Ovarialkarzinomen», berichtete Dr. Colombo. EMA und Swissmedic hätten diese Daten jedoch noch nicht genügt, deshalb werde nun mit MIRASOL eine randomisierte Phase-III-Studie durchgeführt, in welcher die Wirksamkeit von Mirvetuximab soravtansine im Vergleich zu einer Standard-Chemotherapie bei Patientinnen mit platinresistentem Ovarialkarzinom untersucht wird (2). Der primäre Endpunkt der Studie ist das progressionsfreie Überleben. «Die Resultate werden hoffentlich im kommenden Jahr vorliegen», so die Rednerin.

Tisotumab vedotin beim Zervixkarzinom

Tisotumab vedotin, ein gegen den Gewebefaktor (tissue factor) gerichtetes ADC, hat sich in der einarmigen Phase-II-Studie innovaTV 204 bei Patientinnen mit rezidiviertem/metastasiertem Zervixkarzinom (Progress während oder nach Standard-Erstlinienchemotherapie) als wirksam erwiesen (3). «Bei 79% der Patientinnen kam es zu einer gewissen Schrumpfung des Tumors, auch bei vielen Patientinnen mit einer stabilen Erkrankung zeigte sich eine gewisse Antitumor-Aktivität. Das ist sicher ein besseres Resultat, als wir es mit jeder Einzelsubstanz-Chemotherapie bei diesen Patientinnen erwarten könnten. Tisotumab vedotin ist daher sicher eine vielversprechende Substanz» sagte Dr. Colombo. Zu den in der Studie beobachteten Nebenwirkungen gehörten okuläre Ereignisse, Blutungen (aufgrund der Rolle des Gewebefaktors in der Gerinnungskaskade) und periphere Neuropathien. Das ADC wird aktuell in weiteren Studien als Einzelwirkstoff und in Kombination untersucht.

▼ Dr. Therese Schwender

TAB. 1		
Ergebnis	Durch Prüfarzt beurteilt (n = 105)	Verblindete unabhängige zentrale Überprüfung (n = 95)
Objektive Ansprechrate n (%)	34 (32,4)	30 (31,6)
(95% CI)	(23,6-42,2)	(22,4-41,9)
Bestes Ansprechen, n (%)		
► Komplettes Ansprechen	5 (4,8)	5 (5,3)
► Partielles Ansprechen	29 (27,6)	25 (26,3)
► Stabile Erkrankung	48 (45,7)	53 (55,8)
► Progrediente Erkrankung	20 (19,0)	8 (8,4)
Mediane Ansprechdauer (Monate)	6,9	11,7
(95% CI)	(5,6-8,1)	(5,0 – NR)
Medianes progressionsfreies Überleben (Monate)	4,3	5,5
(95% CI)	(3,7-5,1)	(3,8-6,9)

Quelle: «Current practice session breast cancer & gynecological tumours». 5th Swiss Oncology & Hematology Congress (SOHC), 17. November 2022, Basel

Literatur:

1. Matulonis U et al. Efficacy and Safety of Mirvetuximab Soravtansine in Patients with Platinum-Resistant Ovarian Cancer with High Folate Receptor Alpha Expression: Results from the SORAYA Study. *Gynecol Oncol* 2022;166 (Supplement 1):S50.
2. Moore K et al. MIRASOL: A randomized, open-label, phase 3 study of mirvetuximab soravtansine vs. investigator's choice of chemotherapy in advanced high-grade epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancers with high folate-alpha expression. *Gynecol Oncol* 2022;166 (Supplement 1):S156-S157.
3. Coleman RL et al. Efficacy and safety of tisotumab vedotin in previously treated recurrent or metastatic cervical cancer (innovaTV 204/GOG-3023/ENGOT-cx6): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021; 22: 609-619

Realer Vergleich von Tisagenlecleucel und Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Zellen bei rezidiertem oder refraktärem diffusem grosszelligem B Zell- Lymphom

Das diffuse grosszellige B-Zell-Lymphom ist der häufigste Lymphom-Subtyp und macht etwa 40% aller non-Hodgkin Lymphome aus (1). CAR-T-Zelltherapien, die gegen CD19 gerichtet sind, haben eine eindruckliche Wirksamkeit und eine beherrschbare Toxizität bei der Behandlung verschiedener Lymphom-Histologie-Subtypen, wie dem Mantelzelllymphom, dem follikulären Lymphom und dem diffus grosszelligen B Zell-Lymphom gezeigt (2-7). Tisagenlecleucel (Tisa-Cel) und Axicabtagene ciloleucel (Axi-Cel) sind 2 CAR-T-Zellprodukte, die initial zur Behandlung des diffus grosszelligen B Zell-Lymphom (DLBCL) in der dritten oder in höheren Linien zugelassen wurden. Tisa-Cel ist eine auf der co-stimulatorischen Domäne 4-1BB basierende CAR-T-Zelle der zweiten Generation, während Axi-Cel auf CD28 basiert. Die Zulassungen basierten auf den JULIET (8) und ZUMA-1 (9) Zulassungsstudien, die beste ORR/CRR von 52%/40% und 82%/58% für Tisa-Cel bzw. Axi-Cel zeigten.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie (10) wurden die Ergebnisse der Behandlung von 809 Patienten mit rezidiertem, refraktärem diffus grosszelligem B Zell-Lymphom (R/R DLBCL) nach zwei oder mehr vorherigen Behandlungslinien berichtet. Sie hatten eine Verordnung für eine kommerzielle chimäre Antigenrezeptor (CAR) T-Zelltherapie mit Axi-Cel oder Tisa-Cel und wurden in der retrospektiven französischen DESCAR-T-Registrierungsstudie (NCT04328298) registriert. Nach dem 1:1-Propensity-Score-Matching (n = 418) betrug die beste Gesamtansprechrate/vollständige Ansprechrate (ORR/CRR) 80%/60% gegenüber 66%/42% für Patienten, die mit Axi-Cel behandelt wurden, im Vergleich zu Tisa-Cel (P < 0,001 für ORR- und CRR-Vergleiche). Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,7 Monaten betrug das progressionsfreie 1-Jahres-Überleben 46,6% für Axi-Cel und 33,2% für Tisa-Cel (Hazard Ratio (HR) = 0,61; 95%-Konfidenzintervall (KI), 0,46–0,79; P = 0,0003). Das Gesamtüberleben (OS) war nach Axi-Cel-Infusion im Vergleich zu Tisa-Cel-Infusion ebenfalls signifikant verbessert (1-Jahres-OS 63,5% versus

48,8%; HR = 0,63; 95% KI, 0,45– 0,88; P = 0,0072). Das Zytokinfreisetzungsyndrom Grad 1–2 war unter Axi-Cel signifikant häufiger als unter Tisa-Cel, aber es wurde kein signifikanter Unterschied für Grad ≥3 beobachtet. In Bezug auf das Immuneffektorzell-assoziierte Neurotoxizitätssyndrom (ICANS), waren beide ICANS Grad 1–2 und ICANS Grad ≥3 mit Axi-Cel signifikant häufiger als mit Tisa-Cel.

Fazit

Diese Vergleichsstudie unterstützt eine höhere Wirksamkeit und auch eine höhere Toxizität von Axi-Cel im Vergleich zu Tisa-Cel in der dritten oder höheren Behandlungslinien für R/R DLBCL.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Bachy E et al. A real world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nature Med* 2022 ; 28 : 2145-2154

Literatur:

1. World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (eds. Swerdlow S et al, IARC Publications 2008).
2. Wang M et al. KTE-X19 CAR T-cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2020 ;382 :1331-1342
3. Fowler NH et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory follicular lymphoma : the phase 2 ELARA trial. *Nat Med* 2022 ;28 :325-332
4. Jacobson CA et al. Axicabtagene ciloleucel in relapsed or refractory indolent non-Hodgkin lymphoma (ZUMA-5) : a single-arm multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022 ;23 :91-101
5. Neelapu SS et al. Axicabtagene ciloleucel CAR-T cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2019 ;380 :45-56
6. Schuster SJ et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma *N Engl J Med* 2017 ;377 :2531-2544
7. Abramson J. S. et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet* 2020 ; 396, 839–852
8. Locke, F. L. et al. Long-term safety and activity of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1): a single-arm, multicentre, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol.* 2019 ;20, 31–42
9. Schuster, S. J. et al. Long-term clinical outcomes of tisagenlecleucel in patients with relapsed or refractory aggressive B-cell lymphomas (JULIET): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2021; 22, 1403–1415
10. Bachy E et al. A real world comparison of tisagenlecleucel and axicabtagene ciloleucel CAR T cells in relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma. *Nature Med* 2022; 28 :2145-2154

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,
lic. phil. Christoph Sulser

BERICHTERSTATTUNG

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

GRAFIK & GESTALTUNG Nina Hug

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
Kanonengasse 32 • 4001 Basel

ISSN: 1664-8390

Beilage zu «info@onco-suisse»

SOHC

SWISS ONCOLOGY & HEMATOLOGY CONGRESS

22 - 24 November 2023

6TH SWISS ONCOLOGY & HEMATOLOGY CONGRESS

WWW.SOHC.CH

SAVE
THE
DATE



PADCEVTM

enfortumab vedotin

Injection for IV infusion 20 mg & 30 mg vials



XtandiTM

enzalutamide

Film-coated tablets 40 mg



**MOVING AHEAD TOGETHER
IN GU ONCOLOGY**

General classification for dispensing; **Padcev**TM: category A, **Xtandi**TM: category B.
Indications reimbursed according to specialty list limitation.
For further information, please refer to the full prescribing information published at www.swissmedicinfo.ch.

GU: genitourinary.

Astellas Pharma AG, Richtiring 28, 8304 Wallisellen. www.astellas.ch.
07/2022 ONC_2022_0026_CH



astellas
ONCOLOGY