

29.5.–2.6.2020

ASCO 2020

CHICAGO IN THE CLOUDY MOUNTAINS

11.–14.6.2020

EHA 2020

Kongressausgabe der **info@onkologie**



PARALLEL TO THE ASCO20 VIRTUAL SCIENTIFIC PROGRAM

CHICAGO

IN THE CLOUDY MOUNTAINS

MAY 31 & JUNE 1 / 2020



EDITORIAL

ASCO 2020: Zukunftsweisende virtuelle Konferenz oder «Geisterspiel»?

Der «ASCO Chicago 2020» trotzte der Corona Pandemie mit einer hervorragend geplanten und durchgeführten virtuellen globalen Konferenz: Der Wissenstransfer hat prima geklappt, die Präsentationen – auch von zuhause aus – waren von hoher Qualität und es könnte durchaus der Anfang einer neuen Form von solchen globalen Riesenkongressen werden. Auch die Zeitverschiebung war problemlos und hat es allen erlaubt, die Konferenz in ihrer Zeitzone tageskonform zu erleben.

Das «**ASCO in the Mountains**», vielmehr diesmal «**in the clouds**», der SAKK hat etwas davon vorweggenommen, auch wenn es hier bereits um eine Selektion und Einordnung der wichtigsten Studienergebnisse geht und nicht primär nur um eine Abbildung des ASCO per se.

Allein schon die Einsparung an Zeit, an Flug-, Reise und Hotel-Kosten und die viel geringeren Abwesenheiten zuhause in den Praxen und in den Spitälern ist

gewaltig. Ebenso die CO₂-Einsparungen sind gross. Auch konnte die Gefahr von einem internationalen «Corona-Spreading» zweifellos vermindert werden.

Man kann sich somit fragen: Warum haben wir dies nicht schon früher so gemacht? Es geht doch in erster Linie ums neue Wissen für unsere Patienten und nicht primär um ein Reiseerlebnis und Marketingevent. Vermisst haben wir jedoch das persönliche Treffen mit Kollegen, mit alten Weggefährten von hüben und drüben, die direkte Diskussion mit ihnen über die neuen Daten und ihre Relevanz für uns in der Schweiz und zusätzlich das USA-Feeling und Chicago als architektonisch spektakuläre Grossstadt mit vielfältigster Kultur geniessen zu können.

Wir freuen uns trotz der durch die Covid-19 verursachten Kollateralschäden, die uns vermutlich noch länger

beschäftigen werden, in unserer alljährlichen Kongresszeitung der **info@onkologie** auch dieses Jahr über die wichtigsten Studien und deren interessante Ergebnisse zu berichten. Es gab deren viele und viele Patienten werden davon profitieren können!



Eleonore E. Droux & Prof. em. Dr. med. Thomas Cerny



TALZENNA®
talazoparib 1mg
Kapseln

Für Ihre PatientInnen mit **gBRCA**-mutiertem,
HR+/HER2- oder triple-negativem, lokal
fortgeschrittenem oder metastasiertem **Brustkrebs**¹

Jetzt neu und zugelassen!¹



TALZENNA®

erweitert Therapieoptionen

- > signifikante Verlängerung des mPFS*²
- > mehr als Verdoppelung der ORR^{‡2}
- > signifikante Verbesserung des GHS/QoL^{\$2,3}

gBRCA = germline breast cancer susceptibility gene; **HER2-** = humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativ; **GHS** = Global Health Status; **HR+** = Hormonrezeptor-positiv; **KI** = Konfidenzintervall; **ORR** = objektive Ansprechrate; **PFS** = progressionsfreies Überleben; **QoL** = Lebensqualität

*von 5.6 auf 8.6 Monate für TALZENNA® im Vergleich zur Chemotherapie, $p < 0.001$; [‡]TALZENNA® 62.6% vs. Chemotherapie 27.2%, $p < 0.001$; ^{\$}im Vergleich zur Chemotherapie; Chemotherapie: Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin oder Vinorelbin

Referenzen:

1. Fachinformation TALZENNA® (Talazoparib), www.swissmedinfo.ch 2. Litton J et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation N Engl J Med. 2018;379:753-63. 3. Ettl J et al. Quality of life with talazoparib versus physician's choice of chemotherapy in patients with advanced breast cancer and germline BRCA1/2 mutation: patient-reported outcomes from the EMBRACA phase III trial Annals of Oncology 29 2018;1939-1947

Talzenna® (Talazoparibum). **Indikationen:** Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem Mammakarzinom mit einer Keimbahn-BRCA-Mutation, die zuvor mit einem Anthracyclin und/oder einem Taxan (sofern nicht kontraindiziert) entweder in neoadjuvanter, adjuvanter oder lokal fortgeschrittener/metastasierter Situation behandelt wurden. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs sollen unter angemessener vorangegangener endokriner Therapie eine Progression gezeigt haben, oder für eine endokrine Behandlung als ungeeignet angesehen werden. **Dosierung:** Patienten kommen für eine Behandlung mit Talzenna infrage, wenn sie eine bestätigte deletäre oder vermutete deletäre BRCA-Keimbahnmutation aufweisen. Orale Einnahme von 1 mg einmal täglich mit oder ohne Nahrung. Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit wird eine Dosisanpassung oder eine Unterbrechung der Behandlung empfohlen. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Talazoparib oder einem der Hilfsstoffe; Stillzeit. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Myelosuppression, myelodysplastisches Syndrom / akute myeloische Leukämie, embryofetale Toxizität, Schwangerschaft. **Interaktionen:** P-gp-Inhibitoren, P-gp-Induktoren; gleichzeitige Anwendung starker BCRP-Inhibitoren ist zu vermeiden. **Unerwünschte Wirkungen:** Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Appetit vermindert, Kopfschmerz, Schwindelgefühl, Geschmackstörung, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Abdominalschmerz, Alopezie, Ermüdung, u.a. **Packungen:** Kapseln 0.25 mg: 30; Kapseln 1 mg: 30. Verkaufskategorie: A. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. (V004)



Pädiatrische Onkologie

Kinder mit refraktären Malignomen profitieren von personalisierter Medizin

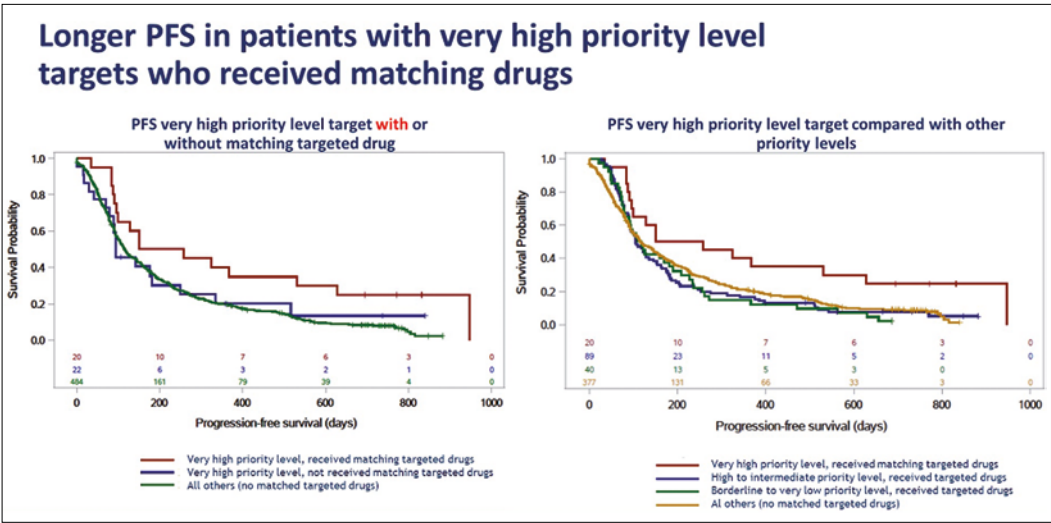
Bei pädiatrischen Hochrisiko-Malignomen, welche nicht primär kurativ behandelt werden konnten, ist die Prognose mit einem medianen OS von 9.5 Monaten und einer sekundären Heilungschance von weniger als 20% schlecht. Viele dieser Tumore weisen aber onkogene Mutationen und Fusionen wie zB NTRK1/2/3, ROS1 und ALK auf, dies besonders bei hochgradigen Gliomen, infantilen Fibrosarkomen und inflammatorischen myelofibroblastischen Tumoren.

Entrectinib ist ein oraler TRK/ROS1/ALK-Tyrosinkinaseinhibitor, der auch im ZNS wirksam ist und in der Dosis von 550mg/Tag in einer Studie mit bisher 34 Kindern (median 7 Jahre alt, 4,9 M - 20 J) untersucht wurde.

Die Ansprechrate der Patienten mit Fusions-positiver Erkrankung wurde durch ein verblindetes unabhängiges zentrales Review-Komitee ermittelt :

Die OR (vollständiges+partielles Ansprechen insgesamt) betrug 86% bei Fusions-positiver Erkrankung vs 5% bei Fusions-negativer Erkrankung. Das PFS war 17,5 Monate bei Fusions-positiver Erkrankung vs.1,9 Monate bei Fusions-negativer Erkrankung. Die am häufigsten dokumentierten unerwünschten Wirkungen waren Gewichtszunahme (n=14), erhöhtes Kreatinin (n=13), Anämie (n=13), Übelkeit (n=11), erhöhte Alanin-Aminotransferase (n=10), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (n=10), reduzierte Neutrophilenzahl (n=9) und Knochenfrakturen (n=7, von denen 4 behandlungsbedingt waren). 8,8% der Patienten brachen die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse ab, und 32,4% hatten aus dem gleichen Grund eine Dosisreduktion. Die Nutzen-Risiko Bewertung bei noch kleiner Fallzahl war besonders eindrücklich für Patienten mit hochgradigen Gliomen.

In einer weiteren Studie («Inform Study») basierend auf Daten aus dem INFORM (Individualized Therapy For Relapsed Malignancies in Childhood) Register, einer europäisch multinationalen, pädiatrisch-onkologischen Plattform mit Schweizer Beteiligung, konnte gezeigt werden, dass eine Stratifizierung der Patienten zu einer zielgerichteten Off-Label-Therapie auf Basis molekularer Signaturen (DNA- und RNA-Analysen) in der Praxis machbar ist und eine rationale Basis für Therapieverbesserungen auch bei seltenen Malignomen darstellt. Erhalten nun diese Kinder, bei denen molekulare Signaturen für bekannte zugelassene zielgerichtete Therapien identifiziert wurden, rasch die entsprechende Therapie, so haben sie ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben als alle übrigen Patienten. Es wurden 526 pädiatrischen Patienten dokumentiert, von denen 149 eine zielgerichtete Therapie erhielten. Bei 377 Patienten fand sich keine solche molekulare Signatur. Bei 20 dieser 149 behandelten Patienten wurde eine Zielstruktur mit der Priorität «sehr hoch» (13,4 %) identifiziert. Diese Patienten überlebten median 204,5 Tage ohne Progress, alle übrigen Patienten überlebten median 114 Tage ohne Progression (p = 0,0093).



Die ASCO hat diese repräsentative Analyse der INFORM-Plattform für ein Late Breaking Abstract (LBA10503) ausgewählt: das INFORM-Konsortium repräsentiert 72 pädiatrisch-onkologische Zentren aus 8 europäischen Ländern. Targets mit hoher Priorität waren ALK-, BRAF- und NRAS-Mutationen sowie MET- und NTRK-Fusionen. Die Kinder hatten zB eine Hoch-Risiko (HR) akute lymphatische Leukämie (ALL), ein ALL-Rezidiv nach Stammzelltransplantation, ein frühes Rezidiv einer akuten myeloischen Leukämie (AML), Hoch-Risiko-ZNS-Tumore, rhabdoide Tumoren, Ependymome, Medulloblastome, Ewing-Sarkome oder Hepatoblastom. Ausserdem wurden durch die umfangreichen Genomanalysen bei einem Teil der Kinder (7,6 %) genetische Prädispositionen für Malignome entdeckt, die zuvor unbekannt waren. Diese bilden die Basis für genetische Beratungen betroffener Familien. Es wird erwartet, dass diese Datenbasis und der weitere Einschluss von zukünftigen Kindern in eine solche «Umbrella-Type-Study» einen «practice changing» Effekt haben wird und den Zugang pädiatrischer Patienten zur personalisierten Medizin erleichtern wird.

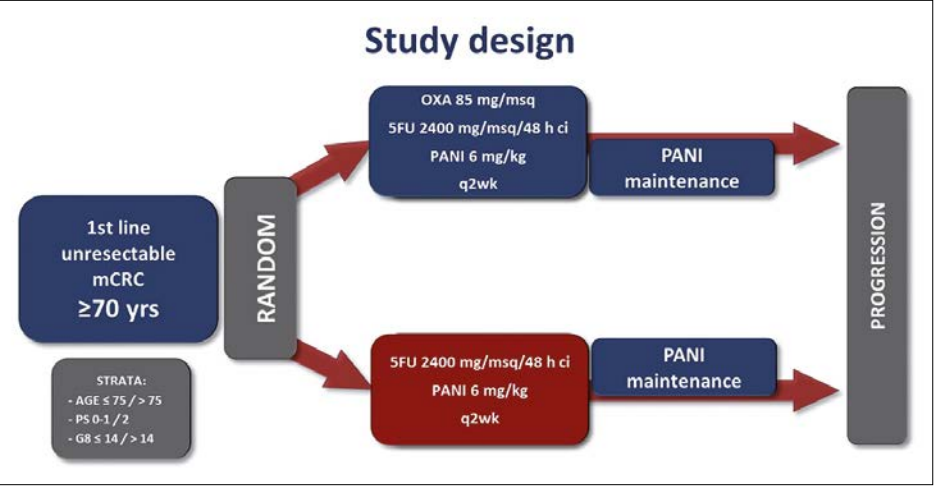
Abstract 107: Desaj AV et al. Updated entrectinib data in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including primary CNS tumors

▼ ThC

Quelle: van Tilburg CM et al. The pediatric precision oncology study INFORM: clinical outcome and benefit for molecular Subgroups. ASCO virtual Scientific Meeting 2020, Abstract LBA 10503 (Inform study)

Ältere Patienten > 70J mit RAS-BRAF-wt mCRC profitieren von FOLFOX-Panitumumab

Patienten ≥70 Jahre mit nicht resezierbarem und zuvor unbehandeltem RAS-BRAF-wt mCRC wurden in dieser multizentrischen, randomisierten Phase 2-Studie (PANDA-Studie) eingeschlossen. Sie wurden 1:1 randomisiert in FOLFOX-Panitumumab (Gruppe A, n=92) oder 5FU/LV-Panitumumab (Gruppe B, n=93) für bis zu 12 Zyklen, gefolgt von einer Panitumumab-Erhaltungstherapie bis zur Progression, zugeteilt. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) und sekundäre Endpunkte waren die Ansprechrate (ORR) und das Sicherheitsprofil. Zwischen den Gruppen war kein direkter Vergleich geplant. Der primäre Endpunkt nach einem medianen Follow-up von 20.5 Monaten wurde in bei-



den Gruppen erreicht: das mediane PFS betrug 9,6 Monate in Gruppe A und 9,1 Monate in Gruppe B. Die ORR (Gruppe A: 65%, Gruppe B: 57%) und Krankheitskontrollrate (Gruppe A: 88%, Gruppe B: 86%) waren in beiden Gruppen ähnlich.

Safety analysis		
Grade 3-4 toxicities	ARM A FOLFOX + PANI N= 92	ARM B 5FU/LV + PANI N= 91
Neutropenia	9.8 %	1.1 %
Diarrhea	16.3 %	1.1 %
Stomatitis	9.8 %	4.4 %
Neurotoxicity	3.3 %	-
Fatigue	6.5 %	4.4 %
Skin rash	25.0 %	24.2 %
Hypomagnesemia	3.3 %	7.7 %

Unter Monotherapie ohne Oxaliplatin wurden weniger Nebenwirkungen beobachtet. Die Kombination aus 5-Fluorouracil und Leucovorin (5FU/LV)-Monotherapie plus Pantumumab ist somit eine attraktive wenig toxische palliative Therapie Option bei älteren Patienten mit RAS-BRAF-wt mCRC. Nun werden Phase 3 Studien folgen müssen, um diese Daten für > 70 jährige Patienten mit dieser molekularen Signatur zu bestätigen.

▼ ThC

Quelle: Lonardi S et al. First-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS-BRAF wild-type metastatic colorectal cancer elderly patients: The PANDA study. ASCO 2020, Abstract #4002



Over 900 patients treated daily in Switzerland¹

Reference: 1 IQVIA Database CH, XTANDI™ in packs, June 2020

General classification for dispensing: category B.

For further information, please refer to the full prescribing information, which is published at www.swissmedinfo.ch.

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

Date of preparation July 2020 XTD_2020_0037_CH



Interview

«ASCO in Chicago» – ASCO in the cloudy mountains.

Was waren die Highlights der präsentierten Studien: Im Gespräch mit PD Dr. med. Richard Cathomas, Chur



? Welches waren für Sie die Highlights am diesjährigen ASCO?

Im Bereich der urogenitalen Tumore wurden erneut sehr viele interessante und relevante Daten präsentiert. Der Fokus lag dieses Jahr auf dem metastasierten Urothelkarzinom (mUC), wobei erstmals eine signifikante und klinisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens in der Erstlinientherapie erzielt werden konnte. Die Studie Javelin 100 wurde von Tom

Powles an der Plenary session vorgestellt (LBA1). Dabei wurden Patienten mit mUC, die nach 4-6 Zyklen einer Platin-haltigen Erstlinienchemotherapie eine Stabilisierung erreicht hatten (CR, PR oder SD), randomisiert in eine Therapie mit dem PD-L1 Antikörper Avelumab oder best supportive care. Mittels Erhaltungstherapie mit Avelumab konnte eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um 7.1 Monate erzielt werden (21.4 vs 14.3 Monate, HR 0.69, $p = <0.001$). Am ESMO 2020 werden weitere Resultate dieser Studie erwartet, aber man darf schon jetzt sagen, dass die Erhaltungstherapie mit Avelumab wohl ein neuer Therapiestandard nach erfolgter platinhaltiger Erstlinienchemotherapie darstellen wird.

? Welche Resultate/Erkenntnisse haben Sie überrascht? Positiv oder negativ?

Im Bereich des Prostatakarzinoms wurde die erste randomisierte Studie mit dem Radioliganden Lutetium-PSMA (Lu-PSMA; der Beta-Strahler Lutetium ist dabei an einen PSMA Antikörper gebunden) präsentiert (abs 5500). Es handelt sich um eine randomisierte Phase 2 Studie mit 200 Patienten wobei Lu-PSMA gegen Cabazitaxel in der Drittlinientherapie verglichen wurde. Der primäre Endpunkt eines verbesserten PSA Ansprechens wurde erreicht, jedoch stehen die Ergebnisse der klinisch relevanten Endpunkte wie PFS und OS noch aus. Die PSMA-gerichtete Therapie (mittels Radioligandentherapie oder mit anderen Methoden) ist sicher sehr zukunftsfruchtig und wird in den kommenden Jahren weiter intensiv erforscht werden. Ein negatives Resultat lieferte die Phase 3 Studie mit adjuvanter Immuntherapie mit Atezolizumab nach radikaler Zystektomie bei Patienten mit muskelinvasivem Blasenkarzinom: die Studie IMvigor 010 (abs 5000) zeigte keinen Vorteil des krankheitsfreien Überlebens (DFS) durch Therapie mit Atezolizumab während eines Jahres im Vergleich mit Placebo (HR 0.89, $p = 0.2446$). Es werden im gleichen Setting und mit praktisch gleichem Design noch die Resultate von 2 weiteren Studien mit Checkpoint Inhibitoren erwartet (Pembrolizumab, Nivolumab), vorerst jedoch ist von einer adjuvanten Immuntherapie für Patienten nach radikaler Zystektomie sicher abzusehen.

? Welche Erkenntnisse haben für Ihre tägliche Praxis die grösste Bedeutung?

Am ASCO 2020 wurden wiederum Biomarker-Analysen von verschiedenen grossen Phase 3 Studien sowohl beim Nierenzellkarzinom wie auch beim Blasenkarzinom gezeigt. Noch finden diese Resultate keinen Eingang in die reguläre tägliche Arbeit, die vielen kleinen Fortschritte sind jedoch interessant und werden wahrscheinlich bald zu einer verbesserten individualisierten Therapie führen. Es wird auch bei den urogenitalen Tumoren zunehmend kleine spezifische Patientenpopulationen mit besonders gutem Benefit von ausgewählten Therapien geben und es wird wichtig sein, diese Erkenntnisse anzuwenden sobald sie validiert sind.

? In welchen Bereichen sehen Sie noch grösseren Forschungsbedarf?

Wie schon angetönt ist das «one size fits all» Prinzip, das weiterhin in den meisten randomisierten Studien angewandt wird, bald obsolet. Leider führt dieser Ansatz zudem auch zu negativen Resultaten mit Therapiekombinationen von denen ausgewählte Subgruppen allenfalls profitieren könnten. Es muss daher darum gehen, den individualisierten Ansatz auch in randomisierten Studien vertieft zu prüfen, dies gilt für alle urogenitale Tumore.

? Haben Sie noch einen anderen bemerkenswerten Punkt aus Ihrer persönlichen Sicht?

Die ausschliesslich virtuelle Durchführung des Meetings hat durch das Wegfallen der Reise einen grossen Zeitgewinn gebracht und ist natürlich auch klimapolitisch zu begrüßen. Die Sessions konnten dank der guten Umsetzung durch ASCO problemlos verfolgt werden. Zudem wurden die Resultate der Studien auf verschiedenen Kanälen rasch und intensiv gestreut. Der Informationsfluss war somit sehr gut. Deutlich zu kurz gekommen ist jedoch eine kritische Auseinandersetzung mit den neuen Daten durch den fehlenden persönlichen Austausch mit nationalen und internationalen Kollegen. Dies ist meines Erachtens ein grosser Nachteil des virtuellen Meetings und müsste in Zukunft mit verbesserten interaktiven Foren angegangen werden.

? Wie beurteilen Sie die virtuelle Form der Berichterstattung - Zukunft?

Während mehreren Tagen herrschte fast eine virtuelle Überflutung mit sehr vielen verschiedenen Angeboten online und per email. In Zukunft ist meines Erachtens eine Kanalisierung wünschenswert mit Fokus auf die Qualität sowohl der Auswahl als insbesondere auch der Interpretation der Studien. Eine derartige Aufarbeitung bedingt jedoch Zeitaufwand auf allen Seiten und ist in schnellleibigen Zeiten nicht immer einfach – jedoch zwingend notwendig.

▼ Eleonore E. Droux

PROSPER-Studie

Enzalutamid verbessert auch das Gesamtüberleben

Im Rahmen der PROSPER-Studie konnte bei Patienten mit einem nichtmetastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom durch die Gabe von Enzalutamid (Xtandi™) zusätzlich zu einer Androgendeprivationstherapie das PFS signifikant verbessert werden. Neue Daten zeigen, dass dies auch zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens führt.

Es handelt sich dabei um eine multinationale, 2:1 randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, in die 1.401 Männer mit einem nichtmetastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom, d. h. einer PSA-Verdopplungszeit von ≤ 10 Monate aufgenommen wurden. Primärer Endpunkt war das metastasenfreie Überleben, genauer gesagt die Zeit von der Randomisierung bis zu einem radiologisch nachweisbaren Krankheitsprogress oder Tod. Diese Zeit wurde durch Enzalutamid um 71% verlängert (36,6 Monate vs. 14,7 Monate; HR=0,29).

Jetzt wurden erstmals Daten zum OS publiziert. Bei einem medianen Follow up von 48 Monaten traten insgesamt 466 Todesfälle auf, davon 288 (30,9%) in der Enzalutamid-Gruppe und 178 (38%) in der Placebo-Gruppe. Somit wurde durch Enzalutamid das OS signifikant um 27% verbessert. Das mediane OS betrug unter Enzalutamid 67,0 Monate vs. 56,3 Monate unter Placebo. Eine nachfolgende Therapie benötigten unter Enzalutamid 33%, unter Placebo 65%. Die mediane Dauer der Enzalutamid-Therapie lag bei 33,9 Monate, bei Placebo waren es nur 14,2 Monate.

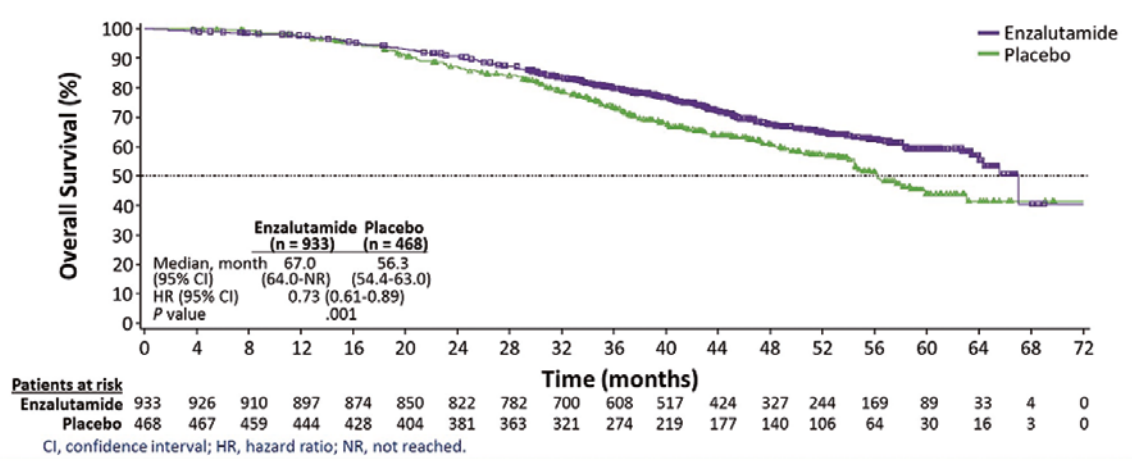
Das Sicherheitsprofil von Enzalutamid entsprach dem aus früheren Studien bekannten. Grad ≥ 3 - Nebenwirkungen traten unter Enzalutamid bei 48%, unter Placebo bei 27% der Patienten auf. Am häufigsten waren Stürze, Fatigue und Hypertonie. «Die Ergebnisse sprechen dafür, dass eine frühe Behandlung mit Enzalutamid für Männer von Vorteil ist, deren PSA-Wert nach einer Salvage-Behandlung und anschliessender Androgendeprivationstherapie weiter ansteigt», so **Professorin Cora N. Sternberg, New York**.

▼ PS

Quelle: ASCO 2020, Abstract #5515

PROSPER Final Overall Survival Analysis

Enzalutamide was associated with a statistically significant 27% reduction in the risk of death





Metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom Enzalutamid verbessert das rPFS unabhängig vom Metastasenverteilungsmuster

Im Rahmen der ARCHES-Studie konnte gezeigt werden, dass Enzalutamid das radiografische progressionsfreie Überleben bei Männern mit einem metastasierten, aber noch hormonsensitiven Prostatakarzinom signifikant verbessert. Neue Daten zeigen, dass dieser Benefit unabhängig von der Lokalisation der Metastasen besteht.

Es handelt sich um eine randomisierte doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid (Xtandi™) plus Androgendepressionstherapie (ADT) bei 1.150 Patienten mit einem metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom (mHSPC) im Vergleich zur alleinigen ADT untersuchte. Der primäre Endpunkt war das radiografische progressionsfreie Überleben (rPFS). Enzalutamid plus ADT reduzierte das Risiko für rPFS oder Tod um 61% (HR=0,39; p<0,0001) im Vergleich mit ADT allein. Die mediane Zeit für ein rPFS-Ereignis war im Verum-Arm noch nicht erreicht und lag im Kontroll-Arm bei 19,4 Monaten. Signifikante Verbesserungen fanden sich in allen Subgruppen (Erkrankungsmuster zu Studienbeginn, Lokalisation der Metastasen, vorherige Docetaxel-Therapie). So profitierten alle Patienten unabhängig davon, welches Metastasenmuster vorlag: Knochenmetastasen und/oder Weichteilmetastasen und/oder viszerale Metastasen. Bei Patienten ohne viszerale Metastasierung war der Benefit etwas ausgeprägter. Auch das Risiko für einen PSA-Anstieg war ebenso vermindert wie die Notwendigkeit für eine neue antineoplastische Therapie.

Quelle: ASCO 2020, Abstract #5547

▼ PS

Ex-Raucher mit Lungenkrebs haben eine bessere Prognose: Je früher desto besser

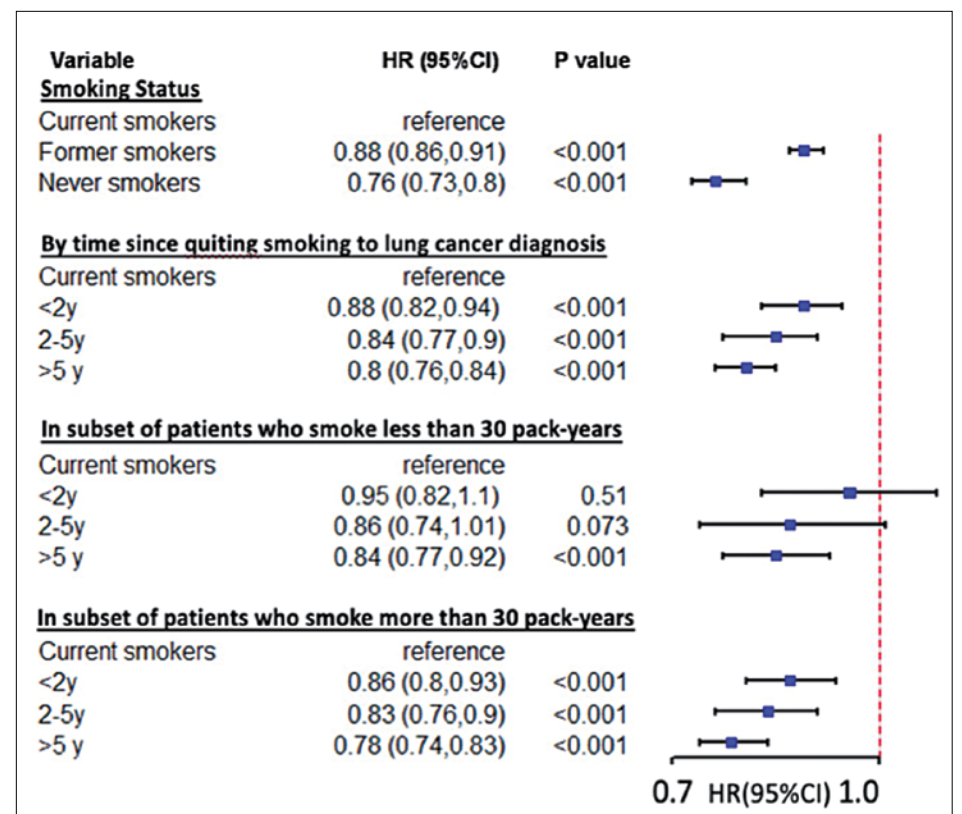
Patienten mit Lungenkrebs und häufig auch ihre Ärzte vertreten die Meinung, dass Patienten mit Lungenkrebs von einem Rauchstopp nicht profitieren. Gerade auch im Hinblick auf ein Lungenkrebs-Screening ist es relevant gute Argumente zu haben, um begleitend zum Lungenkrebs-Screening Raucher möglichst früh zum Rauchstopp zu motivieren. Diese Daten liefern gute Hinweise, dass ein Rauchstopp sich immer lohnt, ganz abgesehen davon, dass auch die verminderte Lungenfunktion und die kardiovaskulären Belastungen sich zurückbilden.

Ein internationales Lungenkrebs-Konsortium (ILCCO) auf drei Kontinenten hat aus 17 Studien im Zeitraum 1994-2017 insgesamt 35.428 Patienten mit Lungenkrebs bezüglich ihrer Raucheranamnese und Prognose untersucht. Davon waren je 41% zum Zeitpunkt der Diagnose Raucher und Exraucher und 18% waren Nichtraucher. Das mediane Alter betrug 66 Jahre (20-93), 52% waren Männer, 78% Kaukasier, 58% hatten ein Adenokarzinom, 55% hatten ein Stadium 3 oder 4.

Auch Patienten mit Lungenkrebs, die sogar weniger als 2 Jahre vor ihrer Diagnose das Rauchen beendet hatten, hatten ein signifikant besseres OS als aktuelle Raucher. Die Ergebnisse waren unabhängig von «pack years», Alter, Krankheitsstadium und weiteren Variablen. Bei Raucherstopp < 2 Jahre vor Diagnose war das OS +12%, Rauchstopp vor 2-5 Jahren +20% OS verbessert. Das Lungenkrebs-spezifische Überleben per se war erst bei einem Raucherstopp von >5 Jahren signifikant reduziert. Insgesamt waren bei Patienten mit >30 PY (Pack Years) die Resultate am eindrucklichsten. Diese Daten legen auch den Schluss nahe, dass die Gesamtmortalität der Raucher auch wesentlich durch andere Ursachen verursacht wird als Lungenkrebs.

▼ ThC

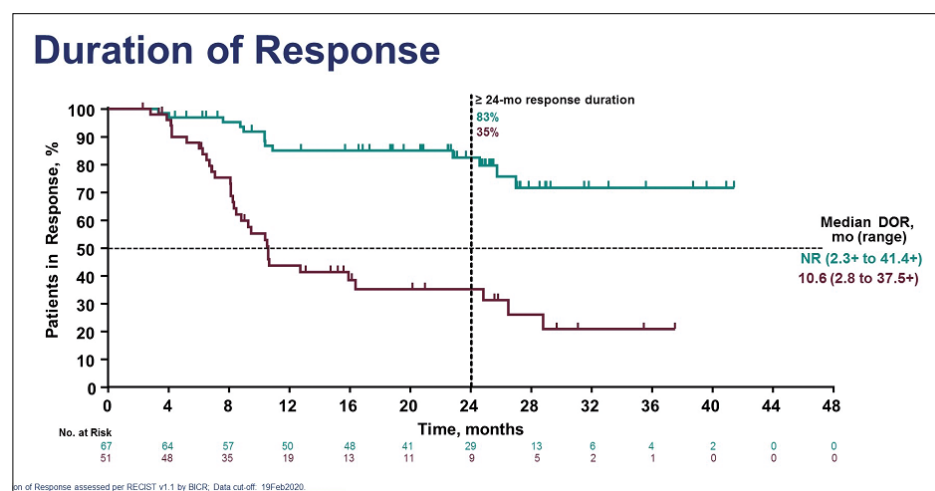
Quelle: Fares AF et al. Smoking cessation (SC) and lung cancer (LC) outcomes: A survival benefit for recent-quitters? A pooled analysis of 34.649 International Lung Cancer Consortium (ILCCO) patients. ASCO 2020, Abstract #1512



Hohes Ansprechen von Pembrolizumab beim Mismatch repair defizienten Kolorektalen Karzinom

Nur etwa 5% der mCRC-Patienten haben eine Mikrosatelliteninstabilität und eine Mismatch-Repair-Defizienz (MSI-H/dMMR). In dieser internationalen randomisierten Phase 3 Studie wurden 307 Patienten mit MSI-H/dMMR mCRC, die einen guten Performance Status aufwiesen, randomisiert zu einer Behandlung mit bis zu 35 Zyklen Pembrolizumab (200 mg alle 3 Wochen), oder einer Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes (z.B. modifiziertes FOLFOX mit oder ohne Bevacizumab oder Cetuximab oder FOLFIRI mit oder ohne Bevacizumab oder Cetuximab (KENOTE-177).

Die Pembrolizumab-Gruppe zeigte gegenüber der Chemotherapie-Gruppe ein längeres medianes PFS (16,5 Monate vs. 8,2 Monate; HR 0,60; P=0,0002) und höhere PFS-Raten über 12 Monate (55% vs. 37%) und 24 Monate (48% vs. 19%). Zudem hatte die Pembrolizumab-Gruppe auch eine höhere RR (43,8%; davon 11,1% komplett



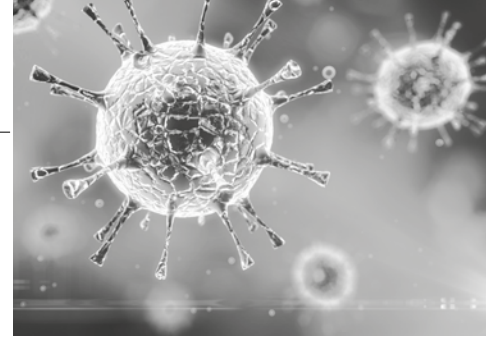
und 32,7% partiell) als die Chemotherapie-Gruppe (33,1%; davon 3,9% komplett und 29,2% partiell). Allerdings war die Rate stabiler Erkrankungen niedriger in der Pembrolizumab-Gruppe (20,9% vs. 42,2%) und

29,4% der Pembrolizumab-Gruppe hatte eine progressive Erkrankung verglichen mit 12,3% der Chemotherapie-Gruppe. Nach 2 Jahren lag die anhaltende Responderate bei hohen 83% in der Pembrolizumab-Gruppe

vs. 35% in der Chemotherapie-Gruppe. Unerwünschte behandlungsbedingte Ereignisse in der Pembrolizumab-Gruppe versus der Chemotherapie-Gruppe waren: ≥ Grad 3: 22% zu 66% (Kontrollgruppe), immunologische unerwünschte Ereignisse und Infusionsreaktionen: 31% zu 13% (Kontrollgruppe). Für die OS-Analyse ist es noch zu früh. 36% der Patienten aus dem Kontrollarm bekamen sekundär Pembrolizumab (cross-over). Die Verbesserung des PFS um ca. das Doppelte ist grösser als bei jeder der bisherigen mCRC-Therapien beobachteten Verbesserung und dürfte damit einen neuen Standard darstellen für Patienten, welche für eine Pembrolizumab-Therapie sind.

▼ ThC

Quelle: Andre T et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KENOTE-177 study. ASCO 2020, Abstract #LBA4.



Muskel-invasives Blasenkarzinom

Adjuvante Gabe von Atezolizumab verbessert nicht das DFS

Der bisherige Standard beim Muskel-invasiven Blasenkarzinom ist die neoadjuvante Cisplatin-basierte Chemotherapie gefolgt von der radikalen Zystektomie. Doch die 5-Jahresrezidivrate bei diesem Vorgehen liegt bei 50-60%. Somit stellt sich die Frage, ob durch eine adjuvante Immuntherapie die Rezidivrate gesenkt werden kann.

Im Rahmen der IMvigor 010-Studie wurde die zusätzliche postoperative adjuvante Gabe des PD-L1-Inhibitors Atezolizumab untersucht, nachdem sich diese Substanz bereits bei Patienten im metastasierten Stadium des Blasenkarzinoms bewährt hat. Aufgenommen in diese Studie wurden insgesamt 809 Patienten mit einem Muskel-invasiven Blasenkarzinom. Sie erhielten nach der neoadjuvanten Chemotherapie und anschließender Zystektomie entweder adjuvant Atezolizumab in einer Dosierung von 1200 mg alle 3 Wochen, insgesamt also 16 Zyklen über ein Jahr, oder sie wurden nur nachverfolgt ohne adjuvante Medikation. Die Auswertung nach einem Jahr ergab beim DFS keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Strategien. Unter Atezolizumab traten bei 52% Tumor-bedingte Ereignisse auf, ebenso viele wie bei den nur unter Beobachtung stehenden Patienten. Beim medianen DFS standen 19,4 Monate unter Atezo

16,6 Monate bei ausschliesslicher Beobachtung gegenüber, der Unterschied war nicht signifikant. Die DFS-Rate nach 18 Monaten lag unter Atezo bei 56% vs. 54% bei Beobachtung. Bei PD-L1-positiven Patienten war das DFS insgesamt günstiger und zwar un-

abhängig davon, ob eine adjuvante Therapie durchgeführt wurde oder nicht. Auch weitere Subgruppenanalysen ergaben keinen Benefit für die adjuvante Therapie. Was die Sicherheit betrifft, so gab es keine neuen Gesichtspunkte. 16% entwickelten in

der Atezo-Gruppe eine Therapie-induzierte Nebenwirkung Grad 3-4. Die dermatologische und gastrointestinale Toxizität waren die häufigsten Ursachen für eine Unterbrechung der Therapie. **PS**

Quelle: ASCO 2020, Abstract #5000

ALECENSA® in der 1L Behandlung des ALK+ NSCLC¹

Indikation: ALECENSA® ist für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK (Anaplastic-lymphoma-kinase)-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) indiziert.¹

34.8
Monate mPFS bei 1L
ALK+ NSCLC^{2*}

* Primärer Endpunkt: mPFS bestimmt durch den Prüfarzt: mPFS ALECENSA® 34.8 Monate (95% KI: 17.7 Monate – NE) gegenüber mPFS Crizotinib 10.9 Monate (95% KI: 9.1 – 12.9 Monate)²

Referenzen: 01 Fachinformation ALECENSA® unter www.swissmedinfo.ch. 02 Camidge DR et al. Updated Efficacy and Safety Data and Impact of the EML4-ALK Fusion Variant on the Efficacy of Alectinib in Untreated ALK-positive Advanced Non-small-cell Lung Cancer in the Global Phase III ALEX Study; J Thorac Oncol 2019; 14 (7): 1233–1243.

Alecensa® (Alectinib). I: Alecensa ist für die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ALK (Anaplastic-lymphoma-kinase)-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) indiziert. **DA:** Zweimal täglich vier Kapseln zu je 150 mg (600 mg) oral zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Alectinib oder einem der Hilfsstoffe. **VM:** Überwachen von pulmonalen Symptomen, Leberfunktion, Nierenfunktion, CPK-Werten, Herzfrequenz und Blutdruck. Bei Diagnose ILD/Pneumonitis: Falls andere Ursache der ILD/Pneumonitis ausgeschlossen ist, Therapie absetzen. Erhöhte Leberwerte: Dosis reduzieren oder Behandlung beenden. Patienten anweisen unerklärliche Schmerzen, Spannungen oder Schwäche der Muskulatur zu melden und CPK-Werte während des ersten Behandlungs-Monats bzw. nach Meldung von Symptomen messen. Gegebenenfalls Behandlung vorübergehend unterbrechen, wieder aufnehmen oder Dosis reduzieren. Symptomatische Bradykardien oder lebensbedrohliche Ereignisse: Überprüfung, kritische Bewertung der Begleitmedikation und antihypertensiven Medikation bezüglich Mitverursachung der Bradykardie. Bei akutem Nierenversagen vorübergehend absetzen und nach Erholung Behandlung in reduzierter Dosis wieder aufnehmen. Längerdauernde Sonnenexposition vermeiden und Breitspektrum-Sonnenschutz anwenden. Fortpflanzungsfähige Patientinnen oder Partnerinnen von behandelten, männlichen Patienten: während der Behandlung hochwirksame empfängnisverhütende Methoden anwenden. Bei erblich bedingter Laktoseintoleranz nicht einnehmen. **IA:** Schwache zeitabhängige Hemmung von CYP3A4 und schwaches Induktionspotential für CYP3A4 und CYP2B6. Monitorisierung empfohlen bei gleichzeitiger Verabreichung mit Substraten von P-gp oder BCRP. **UW:** Sehr häufige UW (> 10%): Obstipation, Ödeme, Myalgie, Übelkeit, Ausschlag, Diarrhoe, Dysgeusie, Anämie, Anstieg von AST, ALT, Bilirubin, CPK, Erbrechen, Photosensitivitätsreaktion, Sehstörungen. **P:** Alecensa® 150 mg, 224 Hartkapseln (4 x 56). Verkaufskategorie A. Stand: April 2018. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der publizierten Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch.

03/2020



Roche Pharma (Schweiz) AG
4052 Basel



Fortgeschrittenes hepatozelluläres Karzinom

Cabozantinib ist auch in der real world wirksam und sicher

Nachdem der Multikinase-Inhibitor Cabozantinib (Cabometyx®) bereits beim metastasierten Nierenzellkarzinom und fortgeschrittenen Leberzellkarzinom (HCC) in randomisierten klinischen Studien seine gute Wirksamkeit und Sicherheit unter Beweis stellen konnte, gibt es neue überzeugende Daten einer Kohortenstudie, die eine gute Wirksamkeit und Sicherheit dieser Substanz beim fortgeschrittenen hepatozellulären Karzinom auch in der real world bestätigen.

Offiziell zugelassen ist Cabozantinib beim fortgeschrittenen HCC als second line-Therapie nach einer Vortherapie mit Sorafenib, nachdem die Substanz in einer randomisierten Studie (CELESTIAL-Studie)

überzeugen konnte. Doch lässt sich dies auch auf den praktischen Alltag, also die real world, übertragen?

Um diese Frage beantworten zu können, wurde eine retrospektive internationale Ko-

hortenstudie durchgeführt. Ausgewertet wurden die Daten von 74 Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC, die in der second oder third line nach Sorafenib mit Cabozantinib behandelt wurden. Die häufigsten

Ursachen des HCC waren Hepatitis C und B, alkoholische Leberzirrhose und nicht-alkoholische Fettleber.

Bei 5% konnte mit Cabozantinib eine partielle Remission und bei 30% eine Stabilisierung erreicht werden. Bei 32% kam es zu einer Progression und der Rest konnte nicht ausgewertet werden. Die durchschnittliche Dauer der Cabozantinib-Therapie betrug 4,4 Monate. 47% der Patienten waren bis zum Tage der Auswertung verstorben. Das mediane OS betrug 7,7 Monate. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Fatigue und Diarrhöen. Zusammenfassend bestätigen diese Daten die Ergebnisse der Phase-III-Zulassungsstudie CELESTIAL.

PS

Quelle: ASCO 2020, Abstract #e16668

Cabozantinib in Kombination mit dualer Immuntherapie

COSMIC-313:

Neue Studie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom

Beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom sind sowohl Multikinase-Inhibitoren wie Cabozantinib (Cabometyx®) als auch Checkpoint-Inhibitoren wie Nivolumab und Ipilimumab wirksam. Experimentelle Daten sprechen dafür, dass die Kombination beider Wirkprinzipien noch wirksamer sein könnte.

Im Rahmen einer Phase-III-Studie (COSMIC-313-Studie) wird deshalb jetzt die Kombination beider Wirkprinzipien im Rahmen der first line-Therapie untersucht und zwar bei Patienten mit einem niedrigen oder intermediären Risiko.

Verglichen wird in einem randomisierten Design die Triple-Therapie mit Cabozantinib + Nivo + Ipi mit einer alleinigen kombinierten Immuntherapie mit Nivo + Ipi und auch die kombinierte Immuntherapie Nivo + Ipi mit einer Mono-Immunmonotherapie nämlich Nivo. Endpunkte der Studie sind Wirksamkeit (PFS) und Sicherheit. Das Follow up beträgt 1 Jahr. Die ersten Patienten für diese Studie wurden im Juni 2019 rekrutiert.

PS

Quelle: ASCO 2020, Abstract #TPS5102

Cabometyx®

Zur Behandlung des **fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms** bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF.¹

✓ OS

Median 21,4 Monate vs. 17,1 Monate²

✓ PFS

Median 7,4 Monate vs. 3,9 Monate¹

✓ ORR

24 % vs. 4 %^{1,*}
87 % Tumorkontrolle^{3,*}

* Die Clinical Benefit Rate (CBR) betrug nach Analyse der Prüferärzte 87%. (CBR = CR + PR + SD als bestes Ansprechen)

1. Fachinformation Cabometyx®, Dezember 2017. www.swissmedicinfo.ch.

2. Motzer RJ, et al. Long-term follow-up of overall survival for cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. Br J Cancer. 2018 Mar; 118(9): 1176–1178.

3. Choueiri TK, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 917–927. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. for the METEOR investigators. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; published online June 5. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30107-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30107-3).

Kurz-Fachinformation Cabometyx®

W: Cabozantinib, Filmtabletten zu 20 mg, 40 mg, 60 mg; **I:** Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Erwachsenen nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF; **D:** 60 mg 1x/Tag, Dosisanpassungen nach Grad der UW, bei eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion siehe www.swissmedicinfo.ch; **KI:** Überempfindlichkeit gegen Cabozantinib oder einem Hilfsstoff; **W/VM:** engmaschige Überwachung auf UW, Perforation und Fisteln, thromboembolische Ereignisse, Blutungen, Wundheilungsstörungen, Hypertonie, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Proteinurie, reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom, Verlängerung QT-Intervall, Laktose-Intoleranz; **IA:** CYP3A4-Inhibitoren: Ritonavir, Itraconazol, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Grapefruitsaft und -Induktoren: Phenytoin, Carbamazepin, Rifampicin, Phenobarbital, Johanniskrautpräparate, P-Glykoprotein-Substrate: Fexofenadin, Aliskiren, Ambrisentan, Dabigatranetexilat, Digoxin, Colchicin, Maraviroc, Posaconazol, Ranolazin, Saxagliptin, Sitagliptin, Talinolol, Tolvaptan, MRP2-Inhibitoren: Cyclosporin, Efavirenz, Emtricitabin; **Gallensalz binder:** Cholestyramin, Cholestagel; **SS/S:** nicht anwenden; **UW:** Sehr häufig: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Gewichtsabnahme, Obstipation und andere GI-Symptome, Appetitabnahme, Erschöpfung, palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom und andere Hautveränderungen, Hypertonie, Veränderungen von Blutbild und -chemie, Neutropenie, Lymphopenie, Thrombozytopenie, Anämie, erhöhte Kreatinin, Proteinurie, Hypothyreose, Dysgeusie, Kopfschmerzen, Schwindel, Dysphonie, Dyspnoe, Husten, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe, Arthralgie, Stomatitis, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Asthenie, Schleimhautentzündung; **P:** Flasche mit je 30 Filmtabletten; **AK:** A; **Stand Info:** Dezember 2017; **Zul-inh.:** Future Health Pharma GmbH, 8620 Wetzikon ZH. Ausführliche Informationen siehe Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch.

IPSEN
Innovation for patient care

Fortgeschrittenes NSCLC

Immunkombinationstherapie ist alleiniger Chemotherapie überlegen

In der CheckMate-9LA-Studie wurde in der First line die Kombination Chemotherapie plus duale Immuntherapie mit Nivolumab (nivo) + Ipilimumab (ipi) mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen. Dabei zeigte sich in einer Interimsanalyse ein signifikanter OS-, PFS- und ORR-Vorteil für die Immunkombinationstherapie.

In der CheckMate-227-Studie wurde in der Erstlinientherapie bei einem fortgeschrittenen NSCLC ein OS-Vorteil bei der kombinierten Immuntherapie nivo+ ipi unabhängig vom PD-L1-Status gegenüber der alleinigen Chemotherapie gezeigt. Die Hypothese, dass eine zeitlich begrenzte Chemotherapie zusätzlich zu dieser erfolgreichen Immunkombinationstherapie zu einer besseren und schnelleren Krankheitskontrolle führen könnte, wurde im Rahmen der CheckMate-9LA-Studie evaluiert.

Eingeschlossen in diese Studie wurden 719 therapie-naïve Patienten mit einem fortgeschrittenen metastasierten bzw. rezidierten therapie-naïven NSCLC. Eine Zwischenanalyse nach einer Mindestnachbeobachtungszeit von 12, 7 Monaten bestätigte diese Hypothese. Durch die Zugabe der Chemotherapie (2 Zyklen) zusätzlich zur kombinierten Immuntherapie verlängerte sich im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie (4 Zyklen) das mediane Überleben von 10,9 Monate auf 15,6 Monate (HR = 0,66). Die Ein-Jahres-Überlebensrate stieg von 47% auf 63%. Das PFS nach einem Jahr konnte durch die Immunkombinationstherapie von 18% auf 33% angehoben werden. Das mediane PFS stieg von 5,0 auf 6,7 Monate (HR = 0,68). Auch die mediane Ansprechdauer (DOR) stieg von 5,6 auf 11,3 Monate und die Gesamtansprechrate von 25 auf 38%.

Insgesamt wurden bei 38% im Chemotherapie-Arm und bei 47% unter der Kombinationstherapie schwerwiegende therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse dokumentiert (Schweregrad ≥ 3) dokumentiert. Dazu gehörten insbesondere Übelkeit, Anämie, Asthenie und Diarrhoe. Zusammenfassend lässt sich sagen: CheckMate-9LA hat bei der Interimsanalyse eine signifikante Überlegenheit für die Immunkombinationstherapie gezeigt und den primären Endpunkt nämlich eine Verbesserung des OS erreicht. «Die frühzeitige Trennung der beiden OS-Kurven und die niedrigen Krankheitsprogressionsdaten als beste Response haben die Hypothese dieses Studiendesigns validiert» so das Fazit des Studienautors **Dr. Martin Reck**, Grosshansdorf.

▼ PS

Quelle: ASCO 2020, Abstract #9501

Fortgeschrittenes NSCLC

Auch nach drei Jahren deutliche Überlegenheit der kombinierten Immuntherapie

In der Check-Mate-227-Studie erwies sich bei Patienten mit einem fortgeschrittenen PD-L1-positiven NSCLC die kombinierte Immuntherapie Nivolumab (nivo) plus Ipilimumab (ipi) in der Erstlinientherapie einer Chemotherapie signifikant überlegen und gut verträglich. Jetzt wurden die 3-Jahresergebnisse vorgestellt.

Eingeschlossen in diese Phase-3-Studie wurden 1189 NSCLC-Patienten in einem fortgeschrittenen Stadium. Sie erhielten entweder die kombinierte Immuntherapie mit nivo + ipi oder nivo alleine oder eine Chemotherapie mit einer Platin-Doulette. 68% der Patienten waren PD-L1-positiv.

Die Auswertung nach einem medianen Follow up von 43,1 Monaten ergab ein medianes OS in der kombiniert therapierten Gruppe von 17,1 Monate im Vergleich zu nur 14,9 Monate unter der Chemotherapie (HR = 0,79). Das mediane OS bei Patienten mit einer PD-L1-Expression von $< 1\%$ lag bei 17,2 Monate, bei PD-L1-Expression von $> 1\%$ bei 17,1 Monate. Nach 3 Jahren waren 18% der kombiniert behandelten Patienten mit einer PD-L1-Expression $> 1\%$ Progressions-frei, unter nivo allein waren es nur 12% und nur 4% unter der Chemotherapie. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) traten bei 36% der Patienten mit der kombinierten Immuntherapie und bei 36% der Patienten unter der Chemotherapie auf. Bei Patienten mit einer PD-L1-Expression war die Inzidenz schwerer Nebenwirkungen mit 20% niedriger als bei Patienten mit einer PD-L1-Expressin $< 1\%$, bei denen die Rate an schwerwiegenden Komplikationen bei 56% lag. «Diese Daten zeigen, dass die Überlegenheit der kombinierten Immuntherapie unabhängig vom PD-L1-Status auch längerfristig und anhaltend besteht», so der Studienautor **Suresh S Ramalingam**, Atlanta.

▼ PS

Quelle: ASCO 2020, Abstract #9500

Pembrolizumab bei Frauen mit unbehandeltem trippel negativem fortgeschrittenem Mammakarzinom (TNBC)

Pembrolizumab als Monotherapie ist aktiv bei Patientinnen mit TNBC. Diese randomisierte Phase 3 Studie KEYNOTE-355 untersuchte nun die Kombination mit gebräuchlichen Chemotherapien. Patientinnen mit einem de-novo TNBC, welche nach Diagnose mindestens 6 Monate krankheitsfrei waren, wurden 2:1 randomisiert: im Verumarm erhielten 566 Patientinnen Pembrolizuma (Pembro) + Chemo (Nab-paclitaxel; Paclitaxel; oder Gemcitabine/cCrboplatin) und im Kontrollarm 266 Patientinnen Placebo + Chemo, insgesamt bis zu 35 Pembro/Placebo Gaben bis zur Progression oder intolerablen Toxizität. Eine Stratifikation erfolgte nach der Art der Chemotherapie (Taxane vs Gemcitabine/Carboplatin), vorgängiger neoadjuvanter oder adjuvanter Therapie und PD-L1 Status (CPS ≥ 1 vs < 1). Die beiden primären Endpunkte waren PFS und OS entsprechend gesondert für die beiden Gruppen PD-L1 Expression (CPS ≥ 10 und ≥ 1) und für alle Patientinnen. Nach einem medianen Beobachtungszeit von 17.5. Monaten für die Verum-Gruppe und 15.5. Monate für die Placebo-Gruppe war das mediane PFS für die Verum-Gruppe signifikant verbessert: für die Gruppe CPS ≥ 10 (Abb 1): auf 9.7 versus 5.6 Monate (HR: CI-95%, 0.65 (0.49-0.86)), für die Gruppe CPS > 1 (Abb 2): 7.6 versus 5.6 Monate (HR: 0.74 (0.61-0.90)) und für die ganze ITT Gruppe: 7.5 versus 5.6. Monate. Insgesamt spielt also der Expressionsgrad von PD-L1 eine wichtige Rolle für das Ausmass des Ansprechens.

Reife Daten für OS werden erst im deutlichen längeren Verlauf erwartet werden können. Grade 3-5 behandlungsassoziierte AE's traten in 68.1% im Verum-Arm (2 Todesfälle) und in 66.9% im Placebo-Arm (0 Todesfälle) auf und die Rate an immunologischen AE's Grade 3-4 war 5.5% versus 0%. Neue Sicherheitssignale traten nicht auf. Somit bestehen für die 15-20% der Patientinnen mit einem prognostisch weiterhin ungünstigen TNBC Hoffnung auf neue wirksamere Therapien.

▼ ThC

Quelle: ASCO 2020, Abstract #1000
Clinical Trial Registry Number: NCT02819518 Citation: J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 1000)



Kurz und knapp

«Borderline-resectable» Pankreaskarzinom

Abstract 9004:

Second line Mesotheliom: in der italienischen randomisierten «Rames» Phase 2 Studie (n: 164) ist die Kombination Ramucirumab/Gemcitabine der Gemcitabine Monotherapie überlegen mit einem medianen OS von 13.8 versus 7.5 Monate (HR 0.7) und nach einem Jahr waren 56.5% versus 33.9%, der Patienten am Leben.

Abstract 4505: Beim neudiagnostizierten «borderline-resectable» Pankreaskarzinom ist in dieser europäischen randomisierten ESPAC-5F Studie (n: 90) in der 1.Linien Therapie das neoadjuvante Vorgehen (2xGEMCAP oder 4xFOLFIRINOX oder 54Gy mit Capecitabine Chemoradiotherapy (CRT)) gegenüber der sofortigen Operation klar überlegen mit einem 1 Jahres OS von 77% [95%CI, 66% - 89%] für die neoadjuvante Therapie und 40% [95% CI, 26% - 62%] für sofortige Operation gefolgt von adjuvanter Therapie (HR=0.27 [95% CI, 0.13 - 0.55]).

Abstract LBA6008: In dieser französischen kleinen Phase 2 TROPHIMMUN Studie wurde Avelumab (median 8x 10 mg/kg Q2W) bei der sehr seltenen Gruppe der 15 chemoresistenten (nach Methotrexat und in einem Fall auch Actinomycin) Patientinnen mit einem **gestationsbedingten Trophoblastentumor** (dieser exprimierte PD-L1 in allen Fällen) eingesetzt und die Hälfte dieser Patienten konnte dadurch schliesslich geheilt werden.

Abstract 4004: Im IDEA Trial (n:12,835 Patienten aus 6 grossen Phase 3 Studien) konnte gezeigt werden, dass 3x versus 6x adjuvante Oxaliplatin/Fluoropyrimidine-basierte Therapie für die grosse Mehrheit der Patienten mit operiertem **Stadium III Kolonkarzinom** mit 5 Jahres OS und DFS mit viel weniger Toxizität und Kosten als ebenbürtig betrachtet werden kann.

Abstract 5001: Der neue orale GnRG-Rezeptor Antagonist Relugolix (n:622) wurde in dieser grossen Phase 3 HERO Studie bei 930 Patienten mit **fortgeschrittenem Prostatakarzinom** mit Leuprolide (n:308) verglichen und zeigte eine Überlegenheit: bei 96,7 Prozent der mit Relugolix bzw. 88,8 Prozent der mit Leuprolid behandelten Männer wurde die Kastrationswerte über 48 Wochen aufrechterhalten und die Häufigkeit relevanter unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse war 2,9% in der Relugolix-Gruppe und 6,2% in der Leuprolid-Gruppe (Hazard Ratio 0,46; 95% CI, 0,24 bis 0,88).

▼ ThC

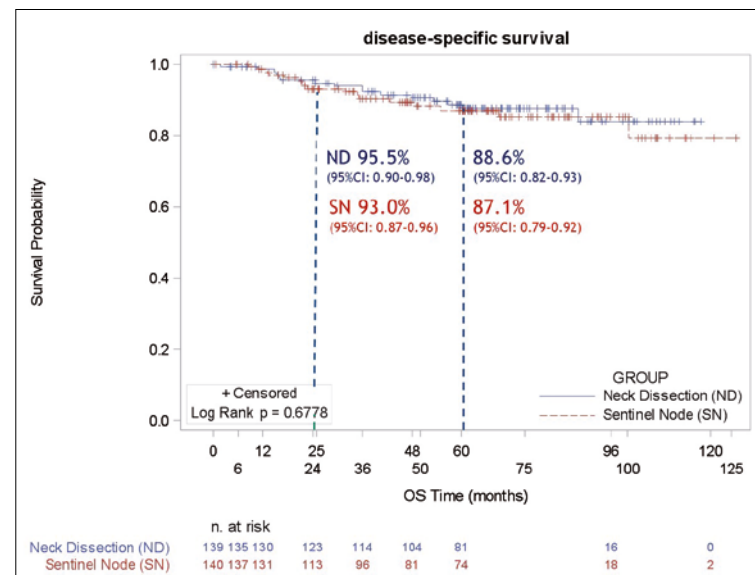


HNO-Karzinom T1-T2N0: Sentinel oder Neckdissektion?

Diese französische nationale Studie untersuchte die Frage ob bei operablen Patienten mit T1-T2N0 oralen oder oropharyngealen Plattenepithelkarzinomen eine weniger mutilierende Sentinel-Op (SN) basierte Therapie gegenüber einer Neckdissektion (ND) gleich wirksam ist. In der prospektiven randomisierte Multizenterstudie (inklusive einer ökonomischen Begleitstudie) wurden die neu diagnostizierten Patienten entweder in den ND-Kontrollarm oder SN-Verumarm (nur SN Biopsie wenn SN-negativ oder dann ND wenn bei SN-positiv) randomisiert. Der primäre Endpunkt war das rückfallfreie Überleben (RFS) nach 2 und 5 Jahren. Sekundär wurden funktionale Aspekte im HNO und Schulterbereich, Hospitalisationsdauer und Anzahl physiotherapeutischer Interventionen während den ersten 24 Monaten untersucht. Es wurden an 10 Zentren insgesamt 307 Patienten eingeschlossen. Nach 2 Jahren und 5 Jahren waren 279 der 307 Patienten Rückfall frei: im ND-Arm traten 14 Rückfälle bei 139 Patienten auf und im SN-Arm 13 Rückfälle bei 140 Patienten auf. Eine OS Differenz (10%) bestand nicht und die Äquivalenz war hochsignifikant ($p = 0.008$) bestätigt. Die Hospitalisationsdauer betrug 8 Tage im ND- und 7 Tage im SN-Arm. Bezüglich der funktionalen Aspekte war der ND-Arm nach 2, 4 und 6 Monaten schlechter als der SN-Arm und diese Differenz war nach 12 Monaten nicht mehr nachweisbar. Die Autoren schliessen daraus, dass ein Sentinel-basiertes Vorgehen gegenüber einer primären Neck-Dissektion heute das Vorgehen der Wahl darstellt.

Quelle: ASCO 2020, abstract #6501

ThC



Fortgeschrittenes Blasenkarzinom

Kosteneffektivität der kombinierten Immun-Chemotherapie

Im Rahmen der IMvigor130-Studie wurde bei Patienten mit einem metastasierten bzw. fortgeschrittenen muskelinvasiven Blasenkarzinom die alleinige Chemotherapie mit der Kombination platinbasierte Chemotherapie plus Immuntherapie (Atezolizumab) verglichen. Die Ergebnisse sprechen für die Kombination mit dem Checkpoint-Inhibitor. Doch ist die kombinierte Therapie auch Kosten-effektiv?

Aufgenommen in diese Studie wurden bisher unbehandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Blasenkarzinom und zwar unabhängig davon, ob sie für eine Cisplatin-Chemotherapie geeignet waren oder nicht. Die PFS-Event-Rate lag unter der Kombination bei 74%, unter der alleinigen Chemotherapie bei 82%. Beim PFS standen 6,3 Monate unter der Chemotherapie 8,2 Monate unter der Kombination gegenüber (HR 0.82; $p = 0.007$). Bei der intention-to-treat-Interims-Analyse zeigte sich auch eine Verbesserung des OS, allerdings ohne statistische Signifikanz (HR 0.83; medianes OS 16,0 Monate vs. 13,4 Monate). Die Response-Rate betrug bei der Kombination 47,4% im Vergleich zu 43,8% bei der Chemotherapie. Eine komplette Remission erreichten 12,5% in der Kombi-Gruppe und 6,8% in der Chemotherapie-Gruppe. Dies ist die erste Studie, die einen Vorteil der Immuntherapie in Kombination mit einer Chemotherapie bei Patienten mit einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Blasenkarzinom nachgewiesen hat. Eine Analyse bzgl. Kosteneffektivität kommt zu dem Ergebnis, dass die kombinierte Therapie in der First line nicht kosteneffektiv ist, da für ein zusätzliches Lebensjahr ca. 630.000 \$ aufgewendet werden müssen. Doch bei einem Preisrabatt von 33% wäre die Kosteneffektivität gegeben.

Quelle: ASCO 2020, Abstract #5031

PS

Reseziertes BRAF-mutiertes Melanom im Stadium III: Klarer Nutzen durch adjuvant Dabrafenib/Trametinib

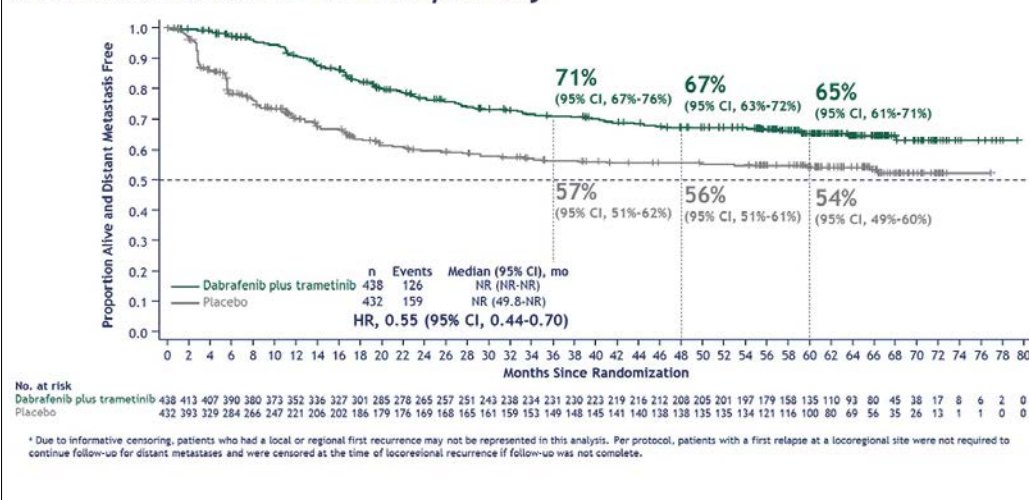
Dieser bisher längste follow-up einer Phase 3 Adjuvanten Melanom Studie mit Dabrafenib (D) plus Trametinib (T) über 12 Monate bei Patienten mit BRAF-mutiertem Melanom im Stadium III schloss 870 Patienten mit komplett reseziertem V600E/K-mutiertem Melanom ein. Die Patienten wurden 1:1 randomisiert zu 12 Monaten D+T oder Placebo. Der Primäre Endpunkt war rezidivfreies Überleben (RFS) und sekundäre Endpunkte waren OS und fernmetastasenfreies Überleben (DMFS). Das kürzeste Follow-up der Studie betrug 60 Monate (D+T-Gruppe) und 59 Monate (Placebo-Kontrollgruppe). 190/438 Patienten in der D+T-Gruppe und 262/432 Patienten in der Placebogruppe waren zu diesem Zeitpunkt rezidivfrei. Das mediane RFS wurde in der D+T-Gruppe noch nicht erreicht und betrug 16,6 Monate mit Placebo (HR 0,51; 95% KI 0,42-0,61). Die RFS-Raten nach 5 Jahren waren: 52% (95% KI 48%-58%) unter D+T und 36% (95% KI 32%-41%) unter Placebo. Die RFS-Kurven für beide Gruppen zeigen ein Plateau. Der RFS-Benefit unter D+T fand sich in allen Untergruppen des American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7 und ebenso unter den Untergruppen IIIB, IIIC und IIID des AJCC 8. Das mittlere DMFS wurde in keinem Arm erreicht, war jedoch günstiger unter D+T (HR 0,55%; 95% KI 0,44-0,70). Das OS wurde nicht neu erhoben, da die vorbestimmte Anzahl an Ereignissen bisher noch nicht eingetreten ist. Diese Studie schloss auch Schweizer Patienten ein.

ThC

Quelle: Hauschild A et al. Long-term benefit of adjuvant dabrafenib + trametinib (D+T) in patients (pts) with resected stage III BRAF V600-mutant melanoma: Five-year analysis of COMBI-AD ASCO 2010, Abstract #10001.

Distant Metastasis-Free Survival

Distant Metastasis as First Relapse Only^a



Neue Daten zu Sicherheit und Verträglichkeit

NSCLC: Atezolizumab ist der Chemotherapie überlegen

Im Rahmen der IMpower 110-Studie wird der PD-L1-Inhibitor Atezolizumab (Tecentriq®) in der First line mit einer platinbasierten Chemotherapie bei Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC verglichen. Dabei zeigte sich eine Überlegenheit der Immuntherapie. Dies gilt nicht nur für die Wirksamkeit resp. das OS, sondern auch im Hinblick auf Sicherheit und Verträglichkeit.

Ausgewertet wurden die Daten von 572 Patienten. Sie erhielten randomisiert Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed oder 1200mg Atezolizumab (Tecentriq®) alle 3 Wochen. Der primäre Endpunkt ist das OS in der wild-type-Population (WT), also bei Patienten ohne ALK- oder EGFR-Mutation. Eine Auswertung nach 6 Monaten ergab eine Verbesserung des OS um 7,1 Monate (medianes OS unter Atezolizumab 20,2 Monate vs. 13,1 Monate unter der Chemotherapie (HR 0,595; $p=0,0106$)) und zwar bei Patienten mit einer hohen PD-L1-Expression. Unter Atezolizumab betrug das OS nach 6 Monate 76,3% im Vergleich zu 64,9% unter der Chemotherapie. Bei den Ansprechraten standen 38,3% unter Atezolizumab 28,6% unter der Chemotherapie gegenüber. Dieser überlegene Effekt des PD-L1-Inhibitors war auch bei Patienten mit einem mittleren PD-L1-Spiegel nachweisbar, aber ohne statistische Signifikanz (18,2 Monate vs. 14,9 Monate; HR 0,717; $p = 0,0416$). In dieser Gruppe lag das 12-Monatsüberleben unter Atezolizumab bei 60,7% im Vergleich zu nur 56% unter der Chemotherapie.

Verbesserung der Lebensqualität

Im Rahmen dieser Studie wurden auch die Patient Related Outcomes (PROs) mit ausgewertet. Sie waren ein präspezifizierter Endpunkt. PROs-Daten sind wichtig; denn sie geben einen Einblick in die Verträglichkeit bzw. Lebensqualität aus Patientensicht unter der Therapie. Zu Beginn der Studie waren die entsprechenden Scores für die Lebensqualität (QLQ-C30 und QLQ-LC13) in beiden Gruppen vergleichbar hoch (90% in der Atezo- vs. 86% in der Chemo-Gruppe). Unter der Therapie blieb der Score in beiden Gruppen meist über 80%. Auch bei der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Dies gilt auch für die Verbesserung der Tumor-Symptome Husten, Dyspnoe und Thoraxschmerz. Die mediane Verbesserung in Bezug auf den Global Health Status (GHS) war aber bei Woche 42 unter Atezo etwas stärker als unter der Chemotherapie. Dieser günstige Effekt auf die Tumor-Symptome war am Anfang der Studie am stärksten und hielt dann an. Auch die Symptome Fatigue und Nausea verbesserten sich sehr rasch unter Atezo und dieser günstige Effekt hielt ebenfalls bis Woche 48 an.

Günstiges Sicherheitsprofil

Auch das Sicherheitsprofil von Atezo war günstiger als bei der Chemotherapie. Dies zeigt schon die Dauer der Therapie. Während die Patienten im Durchschnitt 5,3

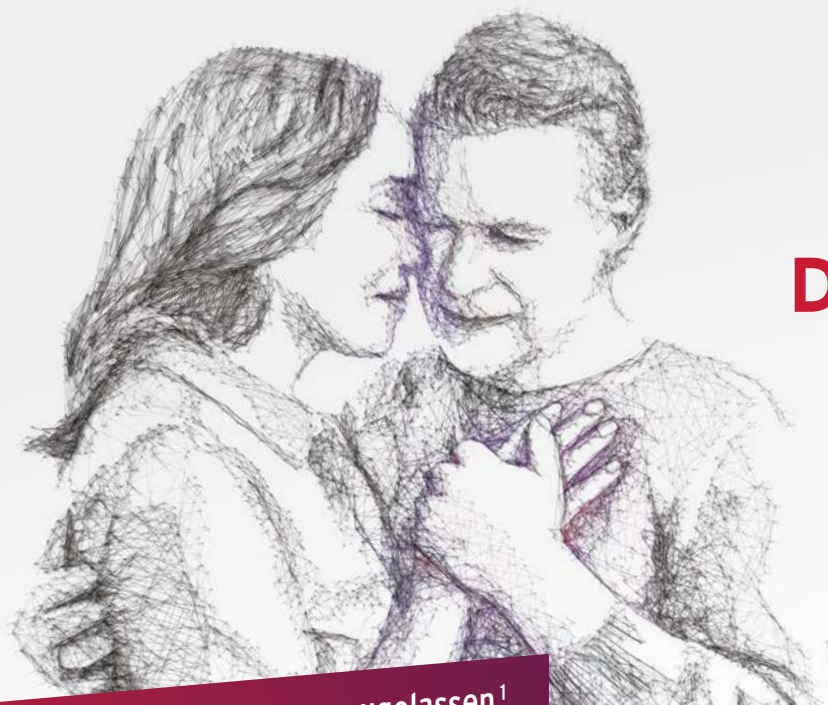
Monate unter Atezo blieben, lag die Therapiedauer unter der Chemotherapie nur bei 3,5 Monate. Bei einem medianen Follow up von 13,7 Monaten waren bei der Interimsanaly-

se noch 31,6% unter Atezo, aber nur 8,7% unter der Chemotherapie. Auch was die Nebenwirkungen der Therapie betrifft, so sprechen die Daten für Atezo. Grad 3-4 Nebenwirkungen wurden in der Atezo-Gruppe bei 30,1%, in der Chemotherapie-Gruppe bei 52,5% der Patienten dokumentiert. Dabei stehen immunvermittelte Komplikationen bei Atezo im Vordergrund. Die Rate an immuninduzierten Nebenwirkungen lag unter Ate-

zo bei 40,2%, unter der Chemotherapie bei 16,7%. Während unter Atezo 6,3% die Therapie wegen Nebenwirkungen unterbrechen mussten, war dies unter der Chemotherapie bei 16,3% der Fall. «Insgesamt entsprach das Sicherheitsprofil von Atezo dem von bisherigen Studien bekannten», so Prof. Jacek Jassem, Gdansk.

PS

Quelle: ASCO 2020, Abstract #9594 + Abstract #e21623



TECENTRIQ.
DEM LEBEN
VERBUNDEN.¹

In folgenden Indikationen zugelassen¹

ZUGELASSEN¹

1L NSCLC



NEU!

KASSENZULÄSSIG²

2L NSCLC



ZUGELASSEN¹

SCLC



NEU!

ZUGELASSEN¹

mUC



ZUGELASSEN¹

TNBC



NEU!

NSCLC = Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
SCLC = Kleinzelliges Lungenkarzinom
TNBC = Triple negatives Mammakarzinom
mUC = metastasiertes Urothelkarzinom

Referenzen: 1. Fachinformation von TECENTRIQ® unter www.swissmedinfo.ch. 2. Spezialitätenliste verfügbar unter www.spezialitaetenliste.ch

Tecentriq® (Atezolizumab). **I:** Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC): Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorausgegangener Chemotherapie. In Kombination mit Nab-Paclitaxel (unabhängig vom PD-L1 Status) oder mit Paclitaxel (PD-L1 $\geq 1\%$) und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit metastasiertem, nicht-plattenepithelalem NSCLC ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumoraberrationen. **Urothelkarzinom (UC):** Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorangegangener Platin-basierter Chemotherapie. **Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC):** Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kleinzelligem Lungenkarzinom (ES-SCLC) in der Erstlinientherapie in Kombination mit Carboplatin und Etoposid. **Triple-negatives Mammakarzinom (TNBC):** In Kombination mit Nab-Paclitaxel zur Behandlung von Patientinnen mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumore eine PD-L1-Expression $\geq 1\%$ aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie oder zielgerichtete Therapie wegen ihrer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten haben. **D:** NSCLC, UC, SCLC: 1200 mg Tecentriq i.v. alle 3 Wochen bis zum Verlust des klinischen Nutzens oder bis zum Auftreten einer nicht behandelbaren Toxizität. **TNBC:** 840 mg Tecentriq i.v. alle 2 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Atezolizumab oder einem der Hilfsstoffe. **VM:** Tecentriq wird mit Infektionen und immunvermittelten unerwünschten Wirkungen in Verbindung gebracht. Immunvermittelte unerwünschte Wirkungen, darunter auch tödlich verlaufende Fälle, wurden in Lunge, Leber, im Verdauungstrakt, endokrinen System, in der Haut, im Nervensystem, im Herz, in den Nieren, in der Skelettmuskulatur und in anderen Organsystemen beobachtet. Spezifische Richtlinien zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen, sowie weitere Warnhinweise, sind in der Fachinformation beschrieben. **UW:** Harnwegs- und Lungeninfektionen, Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, Leukopenie, Lymphopenie, Überempfindlichkeit, Hypothyreose, Hyperthyreose, verminderter Appetit, Hypomagnesiämie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie, Schwindel, Kopfschmerzen, periphere Neuropathie, Dysgeusie, Synkope, Hypotonie, Husten, Dyspnoe, Hypoxie, nasale Kongestion, Pneumonitis, Nasopharyngitis, Dysphonie, Diarrhö, Nausea, Erbrechen, Verstopfung, Bauchschmerzen, Kolitis, Dysphagie, Oropharyngeale Schmerzen, Stomatitis, ALT erhöht, AST erhöht, Hepatitis, Hepatitis-abnormale Laborwerte, Pruritus, Hautausschlag, Alopezie, Arthralgie, Rückenschmerzen, muskuloskelettale Schmerzen, Proteinurie, Kreatinin im Blut erhöht, Asthenie, Fatigue, Pyrexie, periphere Ödeme, Schüttelfrost, grippeartige Erkrankung, infusionsbedingte Reaktionen. **IA:** Mit Atezolizumab wurden keine formalen pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionsstudien durchgeführt. **P:** 1 Durchstechflasche mit 14/20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 840/1200 mg Atezolizumab. Verkaufskategorie A. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der publizierten Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. **Stand:** Juni 2020.



Roche Pharma (Schweiz) AG
4052 Basel

TECENTRIQ®
atezolizumab

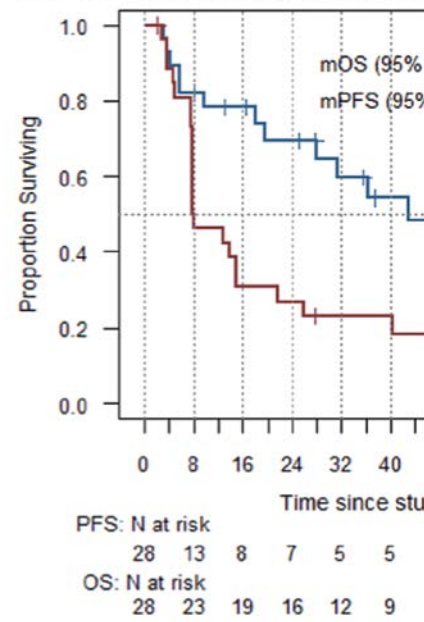
Olaparib beim seltenen BRCA+ Pankreas- und Prostatakarzinom

Im Rahmen der TAPUR Phase II Basket Studie wurden zwei Kohorten von Patienten mit refraktärem Pankreaskarzinom bez. Prostatakarzinom mit Keimbahn- oder somatischen BRCA1/2 inaktivierenden Mutationen ohne sonstige Therapieoptionen Olaparib eingesetzt. Nur je einige wenige Prozent aller Patienten mit diesen Diagnosen haben diese DNA-Reparatur Defizienz. 1. In der Kohorte der **Pankreaskarzinom** Patienten musste der ECOG Performance Status (PS) 0-2, die Organfunktionen intakt sein

und alle mussten messbare Tumormanifestationen aufweisen. Das mediane Alter betrug 60 Jahre (44-79) und 63% waren Männer. Der primäre Endpunkt war die Ansprechrate (OR) und sekundäre Endpunkte waren das PFS (eingeschlossen «stable disease» nach +16 Wochen), OS und die Verträglichkeit. Die Olaparib Dosis betrug 300 mg (n=27) oder 400 mg (n=3) zweimal täglich bis zur Progression. 20 Patienten von insgesamt 30 eingeschlossenen Patienten waren mit Platin vorbehandelt. 2 Patienten konnten nicht

ausgewertet werden. Die Krankheitskontrolle (2PR und 6 SD16+) ergaben eine OR von 31% (90% CI: 18% - 40%). Grade 3 AE's oder SAE 's fanden sich bei 7 Patienten (Anämie, Diarrhoe, erhöhte Transaminasen, Enterokolitis, erhöhtes Bilirubin und orale Mukositis). Das mediane PFS betrug 7.9 Wochen, das mediane OS betrug 42.9 Wochen und das 1-Jahres OS betrug 47.2 Wochen (95%CI: 19.7.-70.7.). Angesichts der vielen Vorbehandlungen sind dies ermutigende Resultate für die kleine

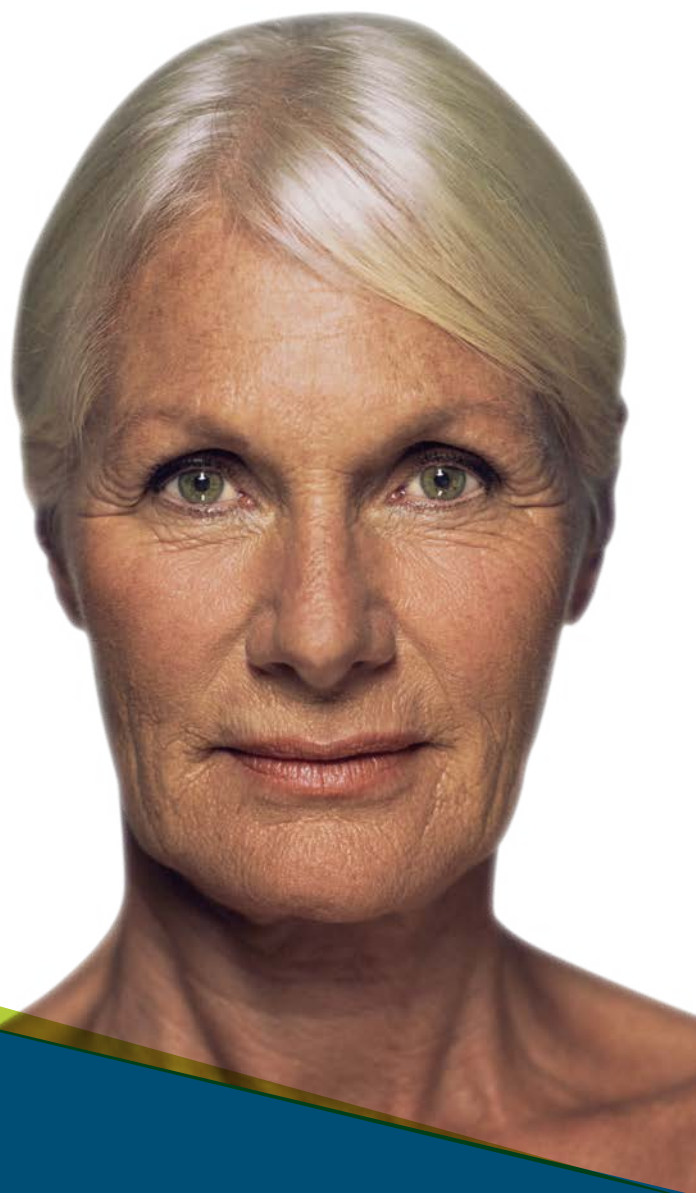
Figure 1: OS and PFS in Pts w/ BRCA1/2 Inactivating Mutation



**NEU:
Kassenzulässig¹**

Lynparza®
olaparib
tablets 150 mg

**Lynparza® ist der einzige
indizierte PARP-Inhibitor für
die Erstlinien-Erhaltungstherapie
bei Patientinnen mit fortge-
schrittenem Ovarialkarzinom
und BRCA-Mutation*²**



**MAKE HER
FIRST LINE
COUNT**

Gruppe der BRCA1/2 positiven Pankreas-
karzinom Patienten.

2. In der Kohorte der **Prostatakarzinom** Patienten wurden die gleichen Einschlusskriterien und die gleiche Olaparibtherapie angewendet. Es konnten 29 Patienten eingeschlossen werden wobei 4 wegen alleinigen nicht messbaren Knochenmetastasen ausgeschlossen werden mussten. Das mediane Alter betrug 65 Jahre (40-90). Der Allgemeinzustand PS war in 44% ECOG 0 und in 56% ECOG 1. 60% der Patienten hatten mindestens 3 Vorbehandlungen erhalten. Die Krankheitskontrolle (DC) betrug 68% (53-77), die OR 36% (18-57), das mediane PFS 41 Wochen (16.3.-53.1), das mediane OS 75.4 Wochen (49.4.-noch nicht erreicht)

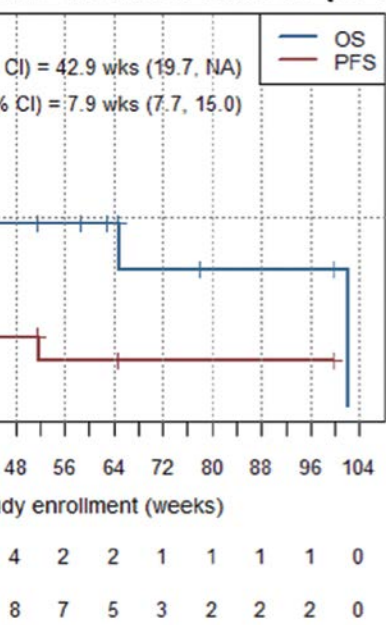
* Indiziert in der 1L für somatische sowie Keimbahn-BRCA-Mutationen

Referenzen
1. Spezialitätenliste, www.spezialitaetenliste.ch. 2. Fachinformation Lynparza® Filmtabletten, www.swissmedicinfo.ch; Stand der Fachinformation: Mai 2020.

Konsultieren Sie bitte vor einer Verschreibung die vollständige Fachinformation publiziert auf der Homepage von Swissmedic (www.swissmedic.ch oder www.swissmedicinfo.ch).

Lynparza® Z: Olaparibum; Filmtabletten zu 100 mg und 150 mg; Liste A. I: Zur Erhaltungstherapie (Monotherapie) bei Patientinnen mit BRCA-mutiertem fortgeschrittenem, high-grade serösem Ovarialkarzinom im Anschluss an eine (neo)adjuvante platinhaltige Erstlinien-Chemotherapie bei Vorliegen einer kompletten oder partiellen Remission. Zur Erhaltungstherapie (Monotherapie) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, platin sensitivem rezidiviertem high-grade serösem Ovarialkarzinom im Anschluss an eine platinhaltige Chemotherapie bei Vorliegen einer kompletten oder partiellen Remission. Monotherapie bei Patienten mit metastasiertem HER2-negativem Mammakarzinom mit gBRCA-Mutation, die zuvor mit Anthrazyklin und Taxan behandelt wurden. Zur Erhaltungstherapie (Monotherapie) bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas mit gBRCA-Mutation. **D:** 300 mg zweimal täglich. Dosisanpassung auf 250 mg bzw. 200 mg zweimal täglich möglich. Lynparza Filmtabletten dürfen nicht Milligramm per Milligramm durch Lynparza Kapseln ausgetauscht werden. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. Schwangerschaft und Stillzeit. **V:** Hämatologische Toxizität. Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloide Leukämie. Pneumonitis. Interaktionen mit starken oder moderaten CYP3A-Modulatoren. **IA:** Antineoplastische Substanzen. Starke und moderate CYP3A-Modulatoren. Substrate von CYP3A und Transportproteinen. **UAW:** Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Schmerzen im Oberbauch, Fatigue, Kopfschmerzen, Dysgeusie, verminderter Appetit, Schwindel, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukozytopenie, Husten, Dyspnoe. Häufig: Lymphozytopenie, Rash, Stomatitis, Anstieg des Kreatininspiegels. Gelegentlich, selten, sehr selten: siehe www.swissmedicinfo.ch. Weitere Informationen: www.swissmedicinfo.ch oder AstraZeneca AG; Neuenhofstrasse 34, 6340 Baar. www.astrazeneca.ch. Stand der Information: Mai 2020.

With Advanced PC with Patients Treated with O (N=28)



und das Gesamtüberleben 79.4 Wochen (47.6-93.1). Somit konnte auch hier bei schwer vorbehandelten Patienten eine längerdauernde Krankheitskontrolle erreicht werden.

▼ ThC

Quellen:
Eugene R Ahn, Olaparib (O) in patients (pts) with pancreatic cancer with BRCA1/2 inactivating mutations: Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) study. Abstract #4367

Evan P. Pisick, Olaparib (O) in patients (pts) with prostate cancer with BRCA1/2 inactivating mutations: Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) study. Abstract #5564

ASCO 2020

Platinsensitives Ovarialkarzinom: Erhaltungstherapie mit PARP-I verlängert das OS um mindestens ein Jahr

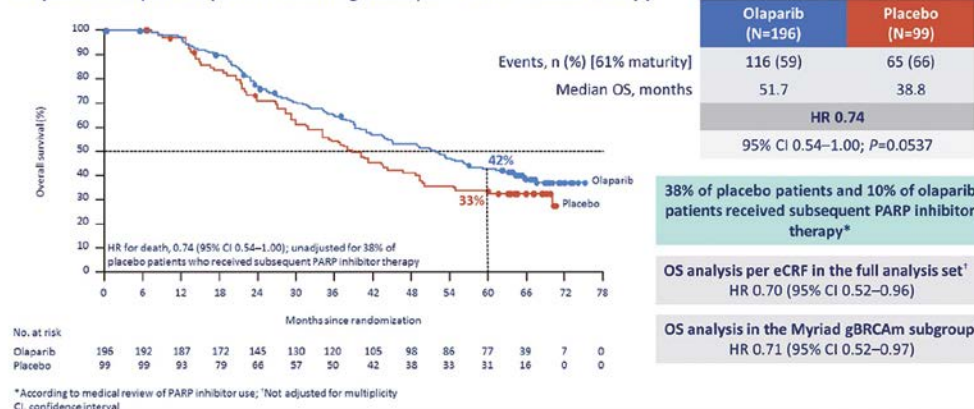
Olaparib ist ein bereits zugelassener oraler Poly (ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)-Inhibitor. Dies ist die erste randomisierte Phase 3-Studie, die über reife OS Daten unter einem PARP-Inhibitor als Erhaltungstherapie bei Patientinnen mit einem rezidierten, noch platinsensitiven Ovarialkarzinom mit einer BRCA-Mutation berichtet. Die finalen OS-Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie SOLO2 zu Olaparib (300 mg zweimal täglich; n=196) vs. Placebo (n=99) zeigen bei einem mediane Follow-up für beide Gruppen von 65 Monate:

- Olaparib verlängerte das mittlere OS gegenüber Placebo um 12,9 Monate : 51,7 Monate unter Olaparib vs. 38,8 Monate unter Placebo (HR 0,74; 95% KI 0,54-1,00).
- Nach 5 Jahren waren 42,1% der Olaparib-Empfänger am Leben vs. 33,2% der Placebo Empfänger.

Es wurden keine neuen unerwünschten Ereignisse (AEs) entdeckt und die häufigsten AEs waren Übelkeit, Fatigue/Asthenie und Anämie. AEs, die zu einer Dosisunterbrechung führten, traten bei 50% der Olaparib- vs. 19% der Placebo-Empfänger auf, und AEs, die zu einer Dosisreduktion führten, bei 28% der Olaparib- vs. 3% der Placebo-Empfänger.

SOLO2: final analysis of OS

Median OS improved by **12.9 months** with maintenance olaparib over placebo, despite 38% of placebo patients receiving subsequent PARP inhibitor therapy



Diese finalen Ergebnisse zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Olaparib bei Frauen mit platinsensitivem rezidiertem Eierstockkrebs mit einer BRCA-Mutation das Gesamtüberleben (OS) um beinahe 13 Monate verlängert. Ein so eindrücklicher OS-Vorteil konnte bisher noch in keiner Studie bei Patientinnen mit rezidiertem Ovarialkarzinom erzielt werden. Olaparib als Erhaltungstherapie setzt damit einen neuen hochwillkommenen Standard.

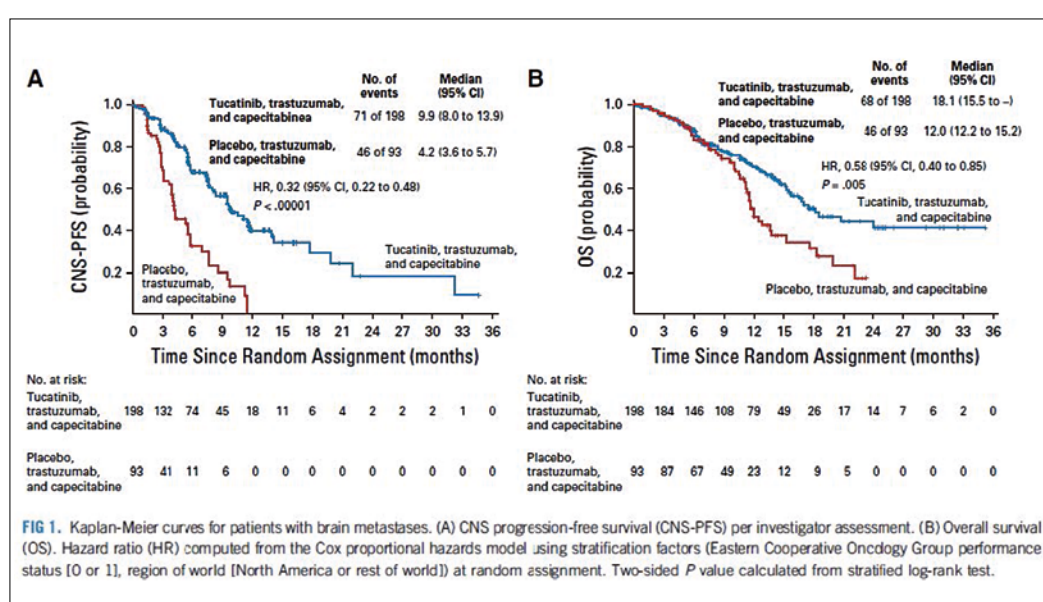
▼ ThC

Quelle: Poveda A et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. ASCO 2020, Abstract #6002 .

Tucatinib auch im ZNS wirksam bei HER2+ Mamma-Karzinom Patientinnen

Tucatinib ist ein neu von Swissmedic zugelassener hochselektiver HER2 TKI. Als Zulassungsstudie, welche parallel zum ASCO im JCO bereits als Vollpublikation erschien, diente die doppelblinde, placebo-kontrollierte, 2:1 randomisierten Phase 2-Studie HER2CLIMB (NCT02614794). Tucatinib oder Placebo wurden als Kombination mit Trastuzumab und Capecitabine eingesetzt. Von initial total 612 eingeschlossenen Patientinnen mit HER2+ lokale fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs nach Vorbehandlung (Herceptin, Perjeta und/oder TDM1. 410 im Verumarm und 202 im Kontrollarm)) wurden für diese Publikation alle 291 Patientinnen mit Hirnmetastasen (46% der eingeschlossenen Patientinnen) als geplante explorative Subgruppenanalyse ausgewertet. Davon waren 48% im Tucatinib Arm und 46% im Kontrollarm mit Placebo. Die mediane Dauer von der Diagnose bis zum Auftreten von Hirnmetastasen betrug 15.8 Monate (1.1 - 169.2 Monate) und 14.5 Monate (0.5 -99.3 Monate) im Kontrollarm. Bei 47,3% der Patienten sprachen die Hirnmetastasen auf Tucatinib an, komplett (5,5%) oder partiell (41,8%) an. Im Placebo-Arm der Studie gab es nur bei 20% der Patienten ein partielles Ansprechen. Die Dauer des Ansprechens betrug mit Tucatinib 6,8 Monate, mit Placebo 3 Monate. Bei 30 Patienten (21 im Tucatinib- und 9 im Placeboarm) wurde bei einem ZNS Progress eine Lokalthherapie durchgeführt und danach die Studienmedikation wieder aufgenommen. Das Risiko für eine erneute Progression mit Tucatinib war deutlich geringer als in der Placebogruppe (HR 0,32; 95% KI 0,22-0,48; p = 0,0001). 40,2% der Patienten dieser Gruppe waren nach einem Jahr weiterhin ohne ZNS-Progression, in der Kontrollgruppe keine Patientin. Das mediane ZNS-PFS lag mit Tucatinib bei 9,9 Monaten, mit Placebo bei 4,2 Monaten (Lin, JCO 2020).

Die Analyse aller eingeschlossenen Patientinnen (N 612) ergab ein mediane PFS mit Tucatinib von 7.8 Monaten (95% confidence interval [CI] 7.5, 9.6) verglichen zu 5.6 Monaten (95% CI 4.2, 7.1) für Patientinnen im Placeboarm (hazard ratio [HR] 0.54; 95% CI 0.42, 0.71; p < 0.00001). Auch das mediane Gesamtüberleben (OS) für alle eingeschlossenen Patientinnen war in der Tucatinib-Gruppe signifikant verlängert mit 20,7 Monaten (11,6 Monate in der Kontrollgruppe), die Ein-Jahres-OS-Rate betrug 71,7%

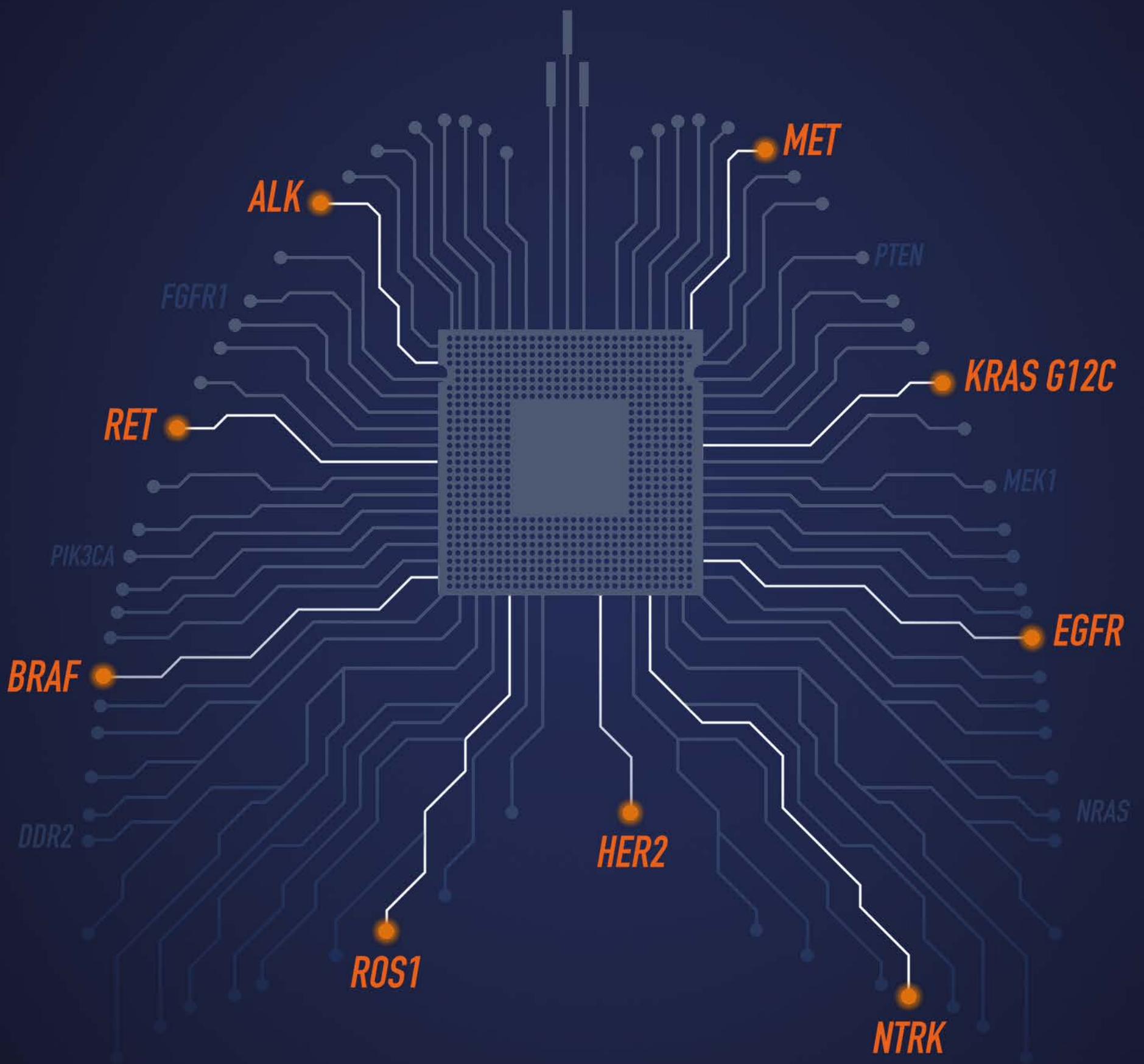


und für Placebo: 41,1% (HR 0,49; 95% KI 0,30-0,80). Bei Patienten mit stabilen Hirnmetastasen bei Studienbeginn gab es dagegen keinen signifikanten Unterschied im OS. Tucatinib hat somit das Potential als neuer Standard bei Patientinnen mit vorbehandeltem metastasiertem HER2+Mammakarzinom in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin für Patientinnen insbesondere mit Hirnmetastasen.

▼ ThC

Quelle: Lin NU, Borges V, Anders C et al. (2020) Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. ASCO 2020, Abstract #1005 Journal of Clinical Oncology DOI: 10.1200/JCO.20.00775

POWERING TARGETED THERAPY



Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Christoph Renner, Zürich



? Welches waren für Sie die Highlights am diesjährigen ASCO?

Sicherlich die weiteren Entwicklungen auf dem Gebiet der Immuntherapie aber auch zielgerichteten Therapie und ich möchte 3 Studien hervorheben:

- Neuer Standard auf dem Gebiet der Immuntherapie ist der Einsatz des PD-L1-Antikörpers Avelumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Blasenkarzinom nach Chemotherapie, da die Erhaltungstherapie das mediane Gesamtüberleben um median 7 Monate gegenüber *Best Supportive Care* verlängert.
- Ein weiterer Immuntherapiestandard wird der Einsatz von Pembrolizumab bei Patienten mit sog. MSI-H metastasiertem Kolorektalkarzinom in der Erstlinientherapie sein. Die Zwischenanalyse der KEYNOTE-177-Studie zeigte für Pembrolizumab ein medianes PFS von 16,5 Monaten gegenüber 8,2 Monaten mit Chemotherapie ($P = 0,0002$).
- Patienten mit nicht-kleinzelligem, EGFR mutiertem Lungenkrebs im Stadium IB-IIIA (NS-CLC) profitieren von einer adjuvanten Behandlung mit Osimertinib und weisen eine signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) auf (ADAURA-Studie).

? Welche Resultate/Erkenntnisse haben Sie überrascht? Positiv oder negativ?

Wie bereits ausgeführt: Toll zu sehen, dass die Immuntherapie und «targeted therapies» klassische Behandlungen ergänzen bzw. sogar ersetzen kann. Etwas enttäuschend war die Datenlage zu Phase III Studien auf dem Gebiet der Hämatologie. So zeigte z.B. die mit Spannung erwartete ENDURANCE Studie keinen Vorteil für Carfilzomib im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Revlimid + Dexamethason in der Erstlinientherapie von Myelompatienten.

? Welche Erkenntnisse haben für Ihre tägliche Arbeit die grösste Bedeutung?

Auf dem Gebiet der Hämato-Onkologie werden leider diesmal keine «practice-changing» Studien präsentiert

? In welchen Bereichen sehen Sie noch grösseren Forschungsbedarf?

Weiterhin gezielt individuell Tumorzellen selektiv zu zerstören bzw. das Immunsystem so zu aktivieren, dass es die Krankheit kontrollieren kann. Bei vielen Erkrankungen kann die bisherige Immuntherapie jedoch nur bei einem kleinen Patientenanteil eine Krankheitskontrolle erzielen und daher besteht noch grosser Verbesserungsbedarf. Für zielgerichtete Therapien ist die weitere Entschlüsselung der molekularen intrazellulären Prozesse und ihre Fehlstellung im Rahmen der Krebsentstehung von entscheidender Bedeutung.

? Haben Sie noch einen anderen bemerkenswerten Punkt aus Ihrer persönlichen Sicht?

Nein

? Wie beurteilen Sie die virtuelle Form der Berichterstattung - Zukunft?

Mit gemischten Gefühlen. Das Wegfallen der Anreise als auch der Zeitumstellung und die hohe Flexibilität, Beiträge dann anzuschauen, wenn man persönlich Zeit hat, war eine neue Erfahrung und zeigte, dass man wirklich nicht mehr vor Ort sein muss. Damit war es für einen als Teilnehmer entspannter und für die Umwelt sicherlich verträglicher. Es fehlte jedoch die intensive Diskussion und der mögliche fachliche Austausch mit Kolleginnen und Kollegen vor Ort.

▼ Eleonore E. Droux

Codebreak 100: Neuartiger niedermolekularer Inhibitor von KRASG12C

AMG 510 bei Patienten mit fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom

Die KRAS^{G12C}-Mutation des viralen Onkogenhomologen (KRAS) ist mit einer schlechten Prognose bei Darmkrebs (CRC) assoziiert. AMG 510 ist ein neuartiger niedermolekularer Inhibitor, der KRASG12C spezifisch und irreversibel hemmt, indem er im inaktiven Guanosindiphosphat-gebundenen Zustand festgehalten wird. In einer früheren Zwischenanalyse der Phase 1 der ersten am Menschen durchgeführten Studie mit AMG 510 wurde ein günstiges Sicherheitsprofil und eine vorläufige Antitumoraktivität bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren, die KRASG12C aufwiesen, festgestellt.

Experimentelles

Die wichtigsten Einschlusskriterien waren die durch molekulare Tests identifizierte KRASG12C-Mutation, die messbare Erkrankung und die Progression unter Standardthera-

pie. Primärer Endpunkt war die Sicherheit. Sekundäre Endpunkte waren die objektive Ansprechrate (ORR), die Krankheitskontrollrate (DCR), das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäss RECIST 1.1 und die Gesamtüberlebenszeit (OS). In der Dosis-Eskalationsphase wurden orale Tagesdosen von 180, 360, 720 und 960 mg getestet. Für die Expansionsphase wurde eine Dosis von 960 mg gewählt.

Resultate

Bis zum 8. Januar 2020 wurden 42 Patienten mit CRC (21 weiblich [50%], mittleres Alter: 57,5 Jahre; Bereich: 33-82) erfasst und von 25 auf 960 mg dosiert. Alle Patienten erhielten vorherige systemische Therapien; 19 Patienten (45,2%) erhielten > 3 vorherige Linien. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 7,9 Monate (Bereich: 4,2-15,9). 13

Patienten (31,0%) starben, und 8 Patienten (19,0%) blieben in Behandlung. 22 (52,4%) und 8 (19,0%) Patienten waren länger als 3 bzw. 6 Monate in Behandlung geblieben. Progressive Krankheit war der häufigste Grund für das Absetzen der Behandlung. 20 Patienten (47,6%) hatten behandlungsbezogene unerwünschte Ereignisse (TRAEs): 18 (42,9%) hatten TRAEs des Grades 2 oder niedriger; 2 (4,8%) hatten TRAEs des Grades 3, bei denen es sich um Durchfall (2,4%) und Anämie (2,4%) handelte. Es gab keine dosisbegrenzenden Toxizitäten, tödliche TRAEs oder TRAEs, die zum Abbruch der Behandlung führten. Insgesamt lagen ORR und DCR bei 7,1% (3 von 42) bzw. 76,2% (32 von 42). Mit der Dosis 960 mg lagen ORR und DCR bei 12,0% (3/25) bzw. 80,0% (20/25). 3 Patienten mit PR hatten eine Ansprechdauer von 1,5, 4,2 bzw. 4,3

Monaten, und ihr Ansprechen war zum Zeitpunkt des Datenschlusses noch nicht abgeschlossen. Bei den Patienten, die mit allen Dosierungen behandelt wurden, betrug die mediane Dauer der stabilen Erkrankung 4,2 Monate (Bereich: 2,5 ± 11,0).

Schlussfolgerungen

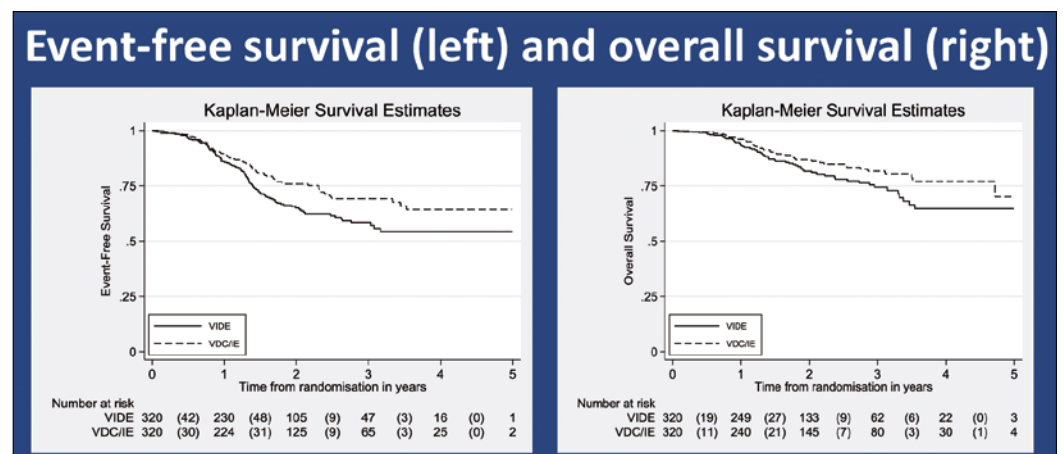
Bei Patienten mit stark vorbehandelter KRASG12C-CRC-Mutation wurde die Monotherapie mit AMG 510 gut vertragen, wobei die Mehrheit der Patienten die Krankheit unter Kontrolle brachte. Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.

▼ red.

Quelle: Fakih M et al. CodeBreak 100: Activity of AMG 510, a novel small molecule inhibitor of KRASG12C, in patients with advanced colorectal cancer. ASCO Virtual Meeting 2020, abstract 4018

Ewing Sarkom: Verbessertes Überleben mit modifizierter Chemotherapie: VDC/IE statt VIDE

Das Euro Ewing Konsortium ist seit Jahrzehnten erfolgreich daran die Therapien und Prognose dieser sehr jungen Menschen mit Ewing Sarkom (ES) zu verbessern. Also im 2010 zwei Standardtherapien in Europa und den USA für die Primärtherapie zur Verfügung standen und ein direkter Vergleich fehlte, und zudem keine neuen wirksamen Medikamente zur Verfügung standen, wurde ein randomisierter Vergleich vom Europäischen Standard (Arm A) von VIDE (vincristine [V], ifosfamide [I], doxorubicin [D] and etoposide [E]) Induktion und VAI or VAC (V, actinomycin D and I or cyclophosphamide [C]) Konsolidation oder der USA-Standart Arm B) mit kompimiertem VDC/IE Induktion und IE/VC Konsolidation. Es wurden 640 Patienten (Alter 5-50 Jahre) mit neudiagnostiziertem lokalisiertem oder metastasiertem ES in die Studie von 2013-2019 in 10 europäischen Ländern incl Schweiz aufgenommen und 1:1 randomisiert in Arm A oder B. Der primäre Endpunkt war das ereignisfreie Überleben EFS und der sekundäre Endpunkt das Gesamtüberleben OS. Es wurde stratifiziert nach Geschlecht, Alter, Stadium und Metastasierungsmuster, Tumorzellen und Land. Der mediane Followup betrug 1.7 Jahre. Der Arm B war dem Arm A überlegen: HRs (95% CI) waren 0.70 (0.51, 0.95) für das EFS und 0.64 (0.42, 0.96) für das OS mit einer nachträglichen Wahrscheinlichkeit von 98% für ES und OS, das Arm B besser war. Der Unterschied war in allen Subgruppen vorhanden. Auch waren die Toxizitäten vergleichbar mit 68% AE's in Arm A und 67% in Arm B. Zusammenfassend erwies sich der amerikanische Standard VDC/IE als klar



besser gegenüber tVIDE sowohl für EFS wie OS ohne zusätzliche Toxizität und dürfte damit den neuen Standard darstellen.

▼ ThC

Quelle: ASCO 2020, abstract #11500

Neue Real-World-Evidence zum Oncotype DX®

Entscheidender Einfluss der TAILORx-Ergebnisse auf klinische Praxis

Real-Life-Daten von mehr als 800 Patientinnen mit nodal-negativem oder nodal-positivem Brustkrebs im Frühstadium belegen, wie der Test die klinische Praxis verändert. Die Ergebnisse der wegweisenden Studie TAILORx haben zu einem weiteren erheblichen Rückgang der Chemotherapie-Empfehlungen geführt.

Exact Sciences Corp. gab die Ergebnisse einer prospektiven klinischen Untersuchung zum Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test bekannt (1, 2), welche für den diesjährigen ASCO akzeptiert und online (ASCO meeting library) publiziert wurden. Die Ergebnisse sind mit früheren Studien konsistent und belegen abermals die einzigartige Bedeutung des Tests für die Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie. Die Ergebnisse unterstreichen auch, wie die TAILORx-Studie die Praxis verändert. TAILORx hat nachgewiesen, dass mit dem Oncotype DX® Test die überwiegende Mehrheit jener Frauen mit nodal-negativer Erkrankung (NO), die von einer Chemotherapie keinen wesentlichen Nutzen haben (ca. 80 %), ebenso identifiziert werden kann, wie die wichtige Minderheit der Patientinnen mit einem Recurrence Score Ergebnis von 26–100, für die eine Chemotherapie lebensrettend sein kann.

Die beim ASCO 2020 akzeptierten Untersuchungsergebnisse fassen die Behandlungsentscheidungen zusammen, die Ärzte in Krankenhäusern in verschiedenen Ländern Lateinamerikas vor und nach den Recurrence Score Ergebnissen getroffen haben. Insgesamt 647 Patientinnen (20 % mit einem bis drei befallenen Lymphknoten) wurden im Rahmen der Standardversorgung an 14 kommunalen Krankenhäusern und Universitätskliniken in Argentinien, Kolumbien, Mexiko und Peru in die Studie aufgenommen und weitere 155 Patientinnen (34 % mit einem bis drei befallenen Lymphknoten) wurden im grössten auf Brustkrebs spezialisierten öffentlichen Krankenhaus Brasiliens behandelt.

Die in Argentinien, Kolumbien, Mexiko und Peru durchgeführte Analyse umfasste Patientinnen, die vor und nach Veröffentlichung der ersten Ergebnisse der TAILORx-Studie im Juni 2018 behandelt wurden. Es zeigte sich insgesamt ein Nettorückgang der Empfehlungen für eine Chemotherapie um 36 % bei den Patientinnen mit einer NO Erkrankung ohne Lymphknotenbeteiligung sowie ein Rückgang um 46 % bei nodal-positiven Patientinnen (N1). Bemerkenswert ist hier die Steigerung des Rückgangs von Chemotherapieempfehlungen bei NO Brustkrebs von 28 % vor auf 36 % nach Veröffentlichung der TAILORx-Ergebnisse.

Bei 70 % der 155 Patientinnen, die zwischen August 2018 und April 2019 in Brasilien behandelt wurden, fiel die Erkrankung nach traditionellen klinischen Parametern in die Kategorie mit hohem Risiko und bei der Mehrheit der Patientinnen waren die Tumore grösser als 2 cm. Insgesamt 151 der 155 Patientinnen wurde auf Grundlage der klinischen und pathologischen Merkmale zunächst zusätzlich zur Hormontherapie auch eine Chemotherapie empfohlen. Aufgrund ihrer Recurrence Score Ergebnisse blieb 104 der 151 Patientinnen (69 %) die Chemotherapie erspart und sie erhielten lediglich eine Hormontherapie.

Die Ergebnisse aus diesem Krankenhaus belegen, dass die prognostischen klinisch-pathologischen Kriterien nicht sicher dabei unterstützten, die Patientinnen zu identifizieren, die von einer Chemotherapie profitiert hätten.

«Unsere Erkenntnisse unterstreichen die einzigartige Bedeutung des Oncotype DX Tests und die Wirkung der TAILORx-Ergebnisse auf die klinische Praxis bei der Entscheidung für oder gegen eine Chemotherapie. Dadurch können sowohl Über- als auch Untertherapien vermieden werden», so Dr. Henry Gómez, Hauptautor der Studie und Leiter des multidisziplinären Teams für Brustkrebs am Krankenhaus Oncosalud-AUNA in Lima, Peru.

Literatur:

1. Gomez H et al. Abstract #e12539, ASCO 2020.
2. Mattar A et al. Abstract #e12518, ASCO 2020.

Hilfestellung zum Entscheid über neoadjuvante Therapie

Drei am ASCO 2020 vorgestellte Studien zeigten, dass die Recurrence Score®-Ergebnisse bei Biopsien die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine neoadjuvante Chemotherapie vorhersagen. Die Ergebnisse sind besonders relevant im Zusammenhang mit der COVID-19-Pandemie, welche die Verzögerung von elektiven operativen Eingriffen in allen Gesundheitssystemen weltweit verursacht.

Eine der Studien (1) schloss 76 Frauen aus der Young Women's Breast Cancer Study ein, einer multizentrischen prospektiven Gruppe von Frauen, bei denen Brustkrebs im Alter von 40 Jahren oder jünger diagnostiziert wurde. Die Patientinnen waren mit neoadjuvanter Chemotherapie behandelt worden, der Oncotype DX Test wurde an Tumorproben aus Biopsien durchgeführt, die den Patientinnen vor der Operation entnommen worden waren. Es zeigte sich, dass Patientinnen mit höherem Recurrence Score (RS) mit grösserer Wahrscheinlichkeit ein pathologisch vollständiges Ansprechen (pCR; kein invasiver Resttumor) mit Anwendung von Chemotherapie erzielen. Die meisten Fälle mit vollständigem Ansprechen ohne Resttumor wurden bei Patientinnen mit einem RS von 26 und mehr erzielt. Im Gegensatz dazu erreichten nur zwei Patientinnen mit einem RS von 0-25 die pCR, und beide hatten Ergebnisse zwischen 21 und 25. Diese Resultate sind konsistent in Bezug auf die früher veröffentlichten neoadjuvanten Studien bei älteren Brustkrebspatientinnen.

Die zweite Studie (2) wurde in Spanien durchgeführt und analysierte prospektiv eine Gruppe von 63 Patientinnen, die eine neoadjuvante Chemotherapie erhielten, nachdem der Oncotype DX Test an Tumorproben aus Biopsien durchgeführt worden war. Die Analyse zeigte auch eine starke Korrelation zwischen pCR und dem RS-Ergebnis. Insbesondere im Vergleich zu anderen Faktoren wie dem Marker Ki67 (ein klassischer prognostischer Faktor), dem Östrogenrezeptorstatus und der anfänglichen Tumorgrosse war das Ergebnis des RS der aussagekräftigste Prädiktor der pCR. Keine der Patientinnen mit einem RS-Ergebnis zwischen 0-25 erreichte eine pCR.

In der dritten Studie (3) wurde der Oncotype DX Test vor der Operation durchgeführt, und Patientinnen mit einem RS 0-30 erhielten eine neoadjuvante endokrine Therapie ohne Chemotherapie. Nach viermonatiger Behandlung zeigten die Daten von 142 Patientinnen, dass 97% von ihnen ein klinisches Ansprechen oder eine stabile Erkrankung aufwiesen, was darauf hindeutet, dass Patientinnen mit einem RS-Ergebnis <31 sicher eine neoadjuvante endokrine Therapie allein mit minimalem Risiko eines Fortschreitens der Erkrankung angeboten werden kann.

Die neuen Daten ergänzen die vorhandenen Erkenntnisse (4-6) und untermauern den Wert des Oncotype DX Tests im Hinblick auf die jüngsten Empfehlungen zur COVID-19-Pandemie (7-8).

Literatur:

1. Stella T. et al., Abstract #514, ASCO 2020.
2. Morales S. et al., Abstract #e12630, ASCO 2020.
3. Al-Saleh K. et al., Abstract #594, ASCO 2020.
4. Iwata H. et al., Breast Can Res Treat. 2019.
5. Pivot X. et al., Oncologist. 2015.
6. Kantor O. et al., Ann Surg Oncol. 2019.
7. Dietz JR et al. representing the COVID-19 Pandemic Breast Cancer Consortium. Breast Can Res Treat. 2020.
8. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/breast-cancer-in-the-covid-19-era>.

IMPRESSUM

Berichterstattung: Martina Dörmann
Redaktion: Thomas Becker
Mit finanzieller Unterstützung von
Exact Sciences International Sàrl, Genf
© Aertzerverlag medinfo AG, Erlenbach

FÜR IHRE PATIENTINNEN MIT HR+, HER2-,
NODAL-NEGATIVEM, INVASIVEM BRUSTKREBS IM FRÜHSTADIUM

**Es war noch nie
so eindeutig**

Der Test zur Vorhersage des
Chemotherapienutzens¹⁻⁵

**TAILORx
etabliert den
Oncotype DX® Test
als definitiven
Behandlungs-
standard¹⁻⁵**

**JA
CHEMOTHERAPIE**

**NEIN
CHEMOTHERAPIE**

oncotypedx®
Breast Recurrence Score

**EXACT
SCIENCES**

Referenzen:
1. Sparano et al. *N Engl J Med*. 2015.
2. Sparano et al. *N Engl J Med*. 2018.
3. Sparano et al. *ASCO* 2018.
4. Paik et al. *J Clin Oncol*. 2006.
5. Geyer et al. *npj Breast Cancer*. 2018.

HER2=Human-Epidermal-Growth-Factor-Receptor-2-negativ; HR+=Hormonrezeptor-positiv;
TAILORx=Trials Assigning Individualized Options
for Treatment (Rx).

Oncotype DX Breast Recurrence Score ist ein eingetragenes Warenzeichen von Genomic Health, Inc. Exact Sciences ist ein Warenzeichen oder eingetragenes Warenzeichen von Exact Sciences Corporation.
© 2020 Genomic Health, Inc. Alle Rechte vorbehalten.
EXS11519_0220_DE_CH

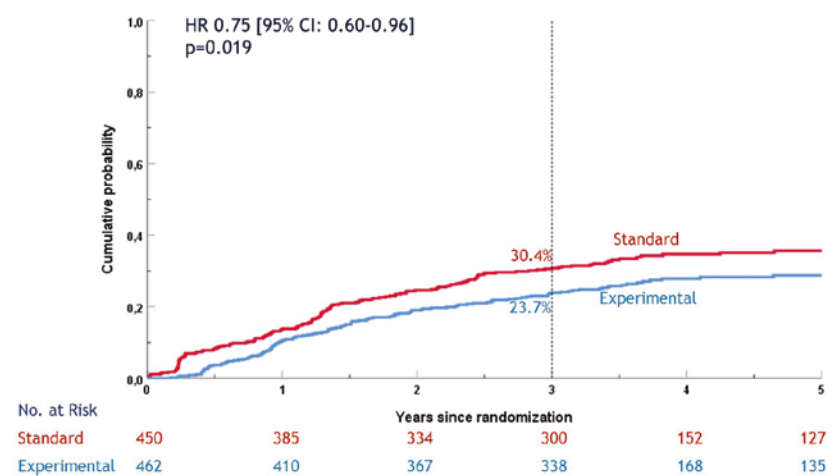


Bessere Resultate durch «short course» neoadjuvante Radiotherapie bei lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom

Eine Kurzzeit Bestrahlung vor Chemotherapie und Operation könnte die Compliance verbessern und damit sowohl die lokale Kontrolle sichern als auch das Risiko für Fernmetastasen vermindern. Das krankheitsfreie Überleben beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom ist bisher <75%, weil Fernmetastasen noch häufig auftreten. Die europäischen von Holland geführte RAPIDO Phase 3 Multizenterstudie testet 2011-2016 dieses neue Konzept der 5-tägigen Kurzzeitbestrahlung vor präoperativer Chemotherapie und totaler Mesorektumexzision. Es wurden 920 Patienten mit MRI dokumentiertem lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom eingeschlossen (Stadium T4a oder T4b und N2, extramural Gefäßinvasion und befallener mesorektaler Faszie oder vergrößerter lateraler Lymphknoten, welche als Metastasen beurteilt wurden): 468 wurden in die Kurzzeit Bestrahlung und 452 in den Kontrollarm mit Standard Therapie randomisiert.

Die Kurzzeit-Radiotherapie bestand aus 5 x 5 Gy, gefolgt von Chemotherapie (6 x CAPOX [oder 9 x FOLFOX4]) und dann der totalen Mesorektumexzision. Der Kontrollarm bestand aus seiner capecitabinbasierten Standard Chemoradiotherapy (25–28 x 2.0–1.8 Gy) gefolgt von totaler Mesorektumexzision, optional konnte entsprechend lokaler institutioneller Gepflogenheit postoperative noch 8 x CAPOX oder 12 x oder FOLFOX4 angeschlossen werden. Insgesamt wurden 901 Patienten nach Protokoll behandelt, 460 im Verum- und 441 im Kontrollarm. 426 Patienten im Verum- und 400 im Kontrollarm erhielten eine totale Mesorektumexzision. Ein vollständiges pathologische Staging erfolgte bei 423 Patienten im Verum- und 398 im Kontrollarm. Ein komplettes pathologisches Ansprechen wurde bei 27.7% im Verum- und 13.8% im Kontrollarm erreicht (OR 2.40 (95% CI 1.70–3.39; P < .001). Nach 3 Jahren war die Wahrscheinlichkeit des Behandlungsversagens 23.7% im Verum- und 30.4% im Kontrollarm (HR: 0.75 (95% CI: 0.60–0.96; P = .02). Die Wahrscheinlichkeit für Fernmetastasen nach 3 Jahren war 20% für die Verum- und 26.6% für die Kontrollgruppe (HR 0.69, 95% CI 0.54–0.90; P = .005). Zu diesem Zeitpunkt war die Wahrscheinlichkeit für ein lokales Rezidiv bei 6% im Verum- und 8.7% im Kontrollarm und damit statistisch nicht signifikant verschieden (HR 1.45, 95% CI 0.93–2.26; P = .09). Alle Lebensqualitäts Erfassungen waren vergleichbar ebenso die Verträglichkeit und es fanden sich keine signifikanten Zentrumsunterschiede auch nicht bei optionaler zusätzlicher adjuvanter Behandlung (P = .37). Lediglich während der präoperativen Kurzzeitbestrahlung wurden vermehrt > Grade 3 neurolo-

Disease-related Treatment Failure



gische AES (4.3% vs 0.2%), vaskuläre AES (8.5% vs 4.1%), und Durchfall (17.6% vs 9.3%) im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt. Es gab in beiden Gruppen keine Unterschiede bezüglich postoperativer Komplikationen.

Dieses neue neoadjuvante Konzept mit Kurzzeitbestrahlung, gefolgt von Chemotherapie und Operation reduziert somit das Therapieversagen um 7%, inklusive dem Risiko von Fernmetastasen und kann der neue Standard in der Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Rektumkarzinom werden.

▼ ThC

Quelle: ASCO 2020, abstract #4006 Citation: J Clin Oncol 38: 2020 (Suppl; abstr 4006)
DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4006

SCLC limited disease (LD): Höhere konsolidierende Strahlendosis verbessert das Überleben

Diese nationale Studie aus Norwegen (22 skandinavische Zentren) untersucht eine alte Frage: was ist die beste konsolidierende Radiotherapie beim lokalisierten kleinzelligen Lungenkarzinom (SCLC)? Bisher war 45 Gy in 30 Fraktionen (2xtäglich) die am meisten angewendete konsolidierende Radiotherapie nach erfolgreicher Chemotherapie. Ob eine höhere Dosis das Überleben verlängert ist eine Hypothese, welche in einer prospektiv randomisierten Studie noch nicht untersucht ist. So wurde in dieser randomisierten Phase 2 Studie untersucht, ob 60 Gy in 40 Fraktionen gegenüber 45 Gy in 30 Fraktionen (beide 2xtäglich) für die meisten Patienten machbar, tolerierbar und mit besserem Überleben einhergeht.

Es wurden 2014-2018 176 Patienten (>18 Jahre, PS 0-2) nach erfolgreicher Chemotherapie mit 4 Zyklen Platin-Etoposid randomisiert 1:1 zu

60 oder 45 Gy konsolidierender Bestrahlung. Eine prophylaktische Hirnbestrahlung (PCI) von 25-30 Gy wurde allen Patienten angeboten. Der Primäre Endpunkt war das 2-Jahresüberleben, sekundäre Endpunkte waren PFS, Toxizität und gesamtes OS.

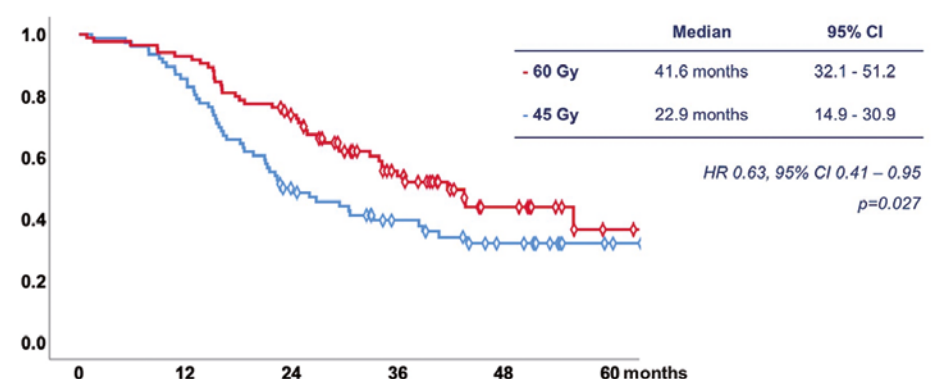
160 von 176 Patienten erhielten die ganze Radiotherapie wie geplant : 60 Gy: n = 84, 45 Gy: n = 76. Das mediane Alter war 65 (58% Frauen, 90% PS 0-1). Keine signifikanten Unterschiede fanden sich in G 3–4 Ösophagitis (60 Gy: 19%, 45 Gy: 18%, p = .92) oder G 3–4 Pneumonitis (60 Gy: 4%, 45 Gy: 0%, p = .10). Ein Trend zu mehr Neutropenie fand sich im 45 Gy Arm (60 Gy: 21%, 45 Gy: 36%, p = .05). Weiter fanden sich keine G3-4 Toxizitätsunterschiede. Insgesamt starben 3 Patienten in der Bestrahlungsphase (60 Gy: neutropener Infekt, Aortendissektion; 45 Gy: Blutung in Thrombopenie). Die Ansprechraten waren statistisch nicht unterscheidlich: 60 Gy: 88% [95% CI 81-95], 45 Gy: 85% [95% CI 76-93], p = .52) ebenso das mediane PFS für 60 Gy: 20 Monate [95% CI 11-29], 45 Gy: 14 Monate [95% CI 10-19], p = .31). Nach 2 Jahren waren jedoch signifikant mehr Patienten im 60 Gy arm am Leben: 60 Gy: 73% [95% CI 63-83], 45 Gy: 46% [95% CI 36-60], p = .001), und hatten auch ein signifikant längeres medianes OS: 60 Gy: 42 months [95% CI 32-51], 45 Gy: 23 months [95% CI 17-28], HR .63 [95% CI .41-.96], p = .031).

Zusammenfassend ist die höher dosierte konsolidierende Radiotherapie beim LD SCLC wirksamer mit einem überraschend deutlich verbesserten Gesamtüberleben von 19 Monaten bei vergleichbarer Toxizität. Zu bemerken ist hier auch, dass die Frauen die Mehrheit in dieser Studie darstellten.

▼ ThC

Quelle: ASCO 2020, abstract #9007

Overall survival (preliminary data)



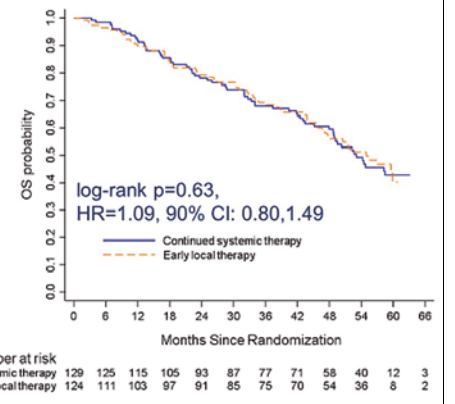
Mammakarzinom Stadium IV: Eine lokale Therapie zur Systemtherapie verbessert die Prognose nicht LBA2

Mit nun reifen Daten nach einer medianen Beobachtungszeit von 59 Monaten wurden die finalen Ergebnisse der ECOG Studie E2108 (ECOG-ACRIN) vorgestellt: 390 Frauen mit neu diagnostiziertem Mammakarzinom im Stadium IV wurden untersucht mit der Frage ob eine zusätzliche lokale Therapie zur Systemtherapie die Ergebnisse verbessert. Alle Patientinnen bekamen die optimale systemische Behandlung entsprechend ihrem Tumor-Biomarker-

Status und ihrem Metastasen-Profil. Von den Teilnehmerinnen, welche auf die Systemtherapie ansprachen, wurden 256 Frauen 1:1 randomisiert: die Kontrollgruppe setzte die systemische Behandlung direkt fort und Verumgruppe erhielt vor der Systemtherapie eine lokale Therapie. Nach 5 Jahren zeigte sich kein Überlebensvorteil durch die zusätzliche lokale Therapie gegenüber der alleinigen systemischen Therapie (68,4% vs. 67,9%; HR 1,09; 90 % KI 0,80-1,49;

Results: overall survival

- As of December 10, 2019, 121 patients had died (80% of full information).
- Median follow-up time was 53 months (0-91)
- Median survival was 54 months
- Stratified log rank test and Cox proportional hazard model were used to compare OS between treatment groups.



P=0,63). Zudem verbesserte die lokale Therapie das 3-jährige progressionsfreie Überleben nicht (P=0,40).

Ein Unterschied zeigte sich jedoch für das Rückfall- und Progressionsrisiko: bei alleiniger Systemtherapie war das Risiko dafür signifikant höher (25,6% vs. 10,2%; P=0,003). Die Lebensqualität, gemessen am FACT-B Trial Outcome Index, zeigte indessen keinen Vorteil für die zusätzliche Lokaltherapie. Somit muss festgehalten werden, dass im Stadium IV Mammakarzinom die Patientinnen mit einer adäquaten Systemtherapie weder von einer zusätzlichen Operation noch einer Bestrahlung profitierten.

▼ ThC

Quelle: Khan SA, et al. A randomized phase III trial of systemic therapy plus early local therapy versus systemic therapy alone in women with de novo stage IV breast cancer: A trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2108). ASCO Virtual Meeting, 29-31 May 2020, Abstract LBA2.

Maintenance treatment for recurrent ovarian cancer regardless of *BRCA* status.*,²



*Zejula is indicated for the maintenance treatment of adult patients with high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal platinum-sensitive relapsed cancer who are in response (complete or partial) to platinum-based chemotherapy.¹
BRCA = breast cancer susceptibility gene.

1. Spezialitätenliste: www.spezialitaetenliste.ch
2. Zejula® (niraparib), www.swissmedinfo.ch. Juli 2019

Zejula® (capsules). **AS:** Niraparib as tosylate monohydrate. **I:** Maintenance treatment of adult patients with high grade serous epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal platinum-sensitive relapsed cancer, who are in response (complete or partial) to platinum-based chemotherapy. **D:** 200 mg 1x daily and administration: two 100 mg capsules once daily, equivalent to a total daily dose of 200 mg. For patients weighing ≥ 77 kg and normal platelet counts ($\geq 150,000/\mu\text{L}$): 300 mg 1x daily. Recommended dose adjustments in presence of adverse effects. **CI:** Hypersensitivity to an ingredient. Breastfeeding during treatment and up to 1 month after the last dose. **W/P:** Testing complete blood counts weekly for the first month, then monthly for the next 11 months and later regularly. In presence of severe persistent hematologic toxicity that does not resolve within 28 days following interruption, Zejula should be discontinued. If a myelodysplastic syndrome and/or acute myeloid leukaemia are confirmed during treatment with Zejula, Zejula must be discontinued and the patient adequately treated. Pre-existing arterial hypertension must be effectively controlled before initiating treatment with Zejula. Control of blood pressure and heart rate should be performed monthly in the first year of treatment with Zejula and periodically thereafter. **IA:** There are no studies on drug interactions. In vitro, niraparib inhibits MATE1

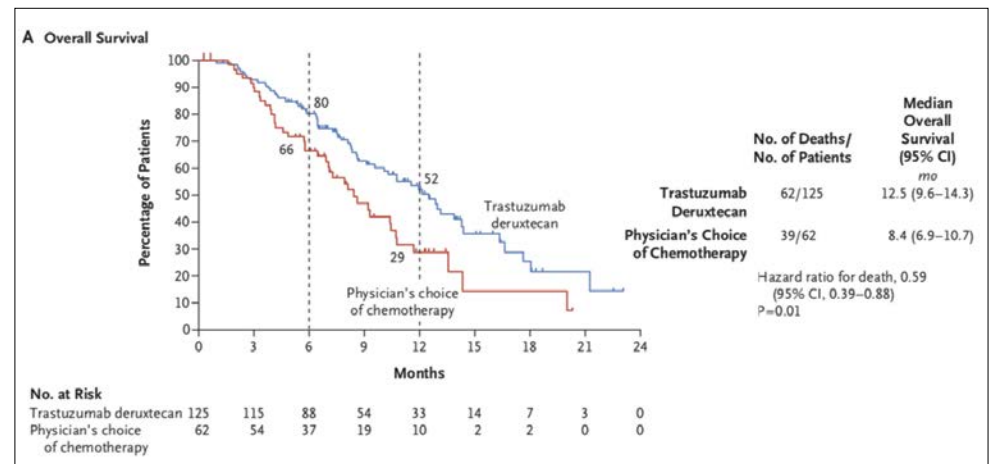
(multidrug and toxin extrusion transporter) and MATE2-K. **P/B:** Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment with Zejula and for one month after the last dose. Pregnancy: Do not use. Breastfeeding: Contraindicated (including 1 month after last dose). **UE:** Very often: thrombocytopenia, reduction of platelet count, anaemia, neutropenia, reduction of neutrophil count, urinary tract infection, decreased appetite, insomnia, dizziness, headache, dysgeusia, palpitations, hypertension, dyspnoea, rhinopharyngitis, cough, vomiting, diarrhoea, nausea, obstipation, abdominal pain, mucositis/stomatitis, dyspepsia, back pain, arthralgia, fatigue, asthenia, AST/ALT elevation. Often: Leukopenia, bronchitis, conjunctivitis, hypokalaemia, depression, anxiety, tachycardia, epistaxis, dry mouth, abdominal flatulence, inflammation of the mucous membranes, photosensitization, exanthem, myalgia, peripheral edema, weight reduction, elevated serum creatinine, elevated gamma-glutamyl transferase, elevated alkaline phosphatase. Uncommon: pancytopenia. **P:** Packs of 56 und 84 capsules of 100 mg. **AK:** A. Reimbursed (Lim). State of Information: July 2019. GlaxoSmithKline AG, 3053 Münchenbuchsee. Detailed information can be found at www.swissmedinfo.ch. Please report adverse drug reactions at pv.swiss@gsk.com.

1x daily

Zejula®
niraparib
capsules 100 mg

HER+ Magen- und Gastroösophageales Übergangskarzinom (GEJ) profitieren von Trastuzumab Deruxtecan

Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) ist ein Antikörper-Drug-Konjugat aus Anti-HER2-mAb Trastuzumab und einem Topoisomerase-Inhibitor. In Japan und den USA ist es für die Therapie des HER2-positiven Mammakarzinoms bereits zugelassen. In DESTINY-Gastric01 wurde die Wirksamkeit beim HER2-positiven Adenokarzinom des Magens getestet mit primärem Endpunkt Remissionsrate. Die Frage dieser randomisierten offenen multizentrischen Phase 2 Studie war, ob eine Therapie mit dem Antikörper-Drug-Konjugat Trastuzumab Deruxtecan bei Patienten mit HER2- positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (mit >2 Vortherapien) zu einer höheren Remissionsrate im Vergleich zu Irinotecan oder Paclitaxel führt. 187 Patienten aus Asien erhielten T-DXd (n = 125) or PC (n = 62 [55 irinotecan; 7 paclitaxel]); 79.7% waren aus Japan, 20.3% aus Korea. Von allen Patienten hatten 44.4% ≥ 3 Vorbehandlungen, die anderen im Nov 2019 (data cutoff) waren 22.4% mit T-DXd und 4.8% der PC Patienten noch im Behandlungsarm. Die OR war 51.3% (61/119; 11 CR and 50 PR) für T-DXd und 14.3% (8/56; all PR) für PC (P< .0001); Die mediane Dauer des Ansprechens (mDOR) betrug 11.3 vs 3.9 Monate; das mediane PFS, war 5.6 vs 3.5 Monate (HR, 0.47 [95% CI, 0.31-0.71]; P = .0003). Auch das mediane OS war signifikant länger für T-DXd mit 12.5 vs 8.4 Monaten (HR, 0.59 [95% CI, 0.39-0.88]; P = .0097; Grade ≥ 3 AEs traten in 85.6% der Patienten with T-DXd vs 56.5% with PC; auf. Am häufigsten wurde eine Neutropenie dokumentiert: 51.2%; 24.2%, Anämie 37.6%; 22.6%, und Leukopenie 20.8%; 11.3%. 12 Patienten (9.6%) hatten im T-DXd-Arm eine interstielle Pneumopathie (ILD; 2 Grade 3, 1 Grade 4, keine Grad 5) vs 0 im PC-Arm. Ein Todesfall durch Pneumonie trat im T-DXd arm auf.



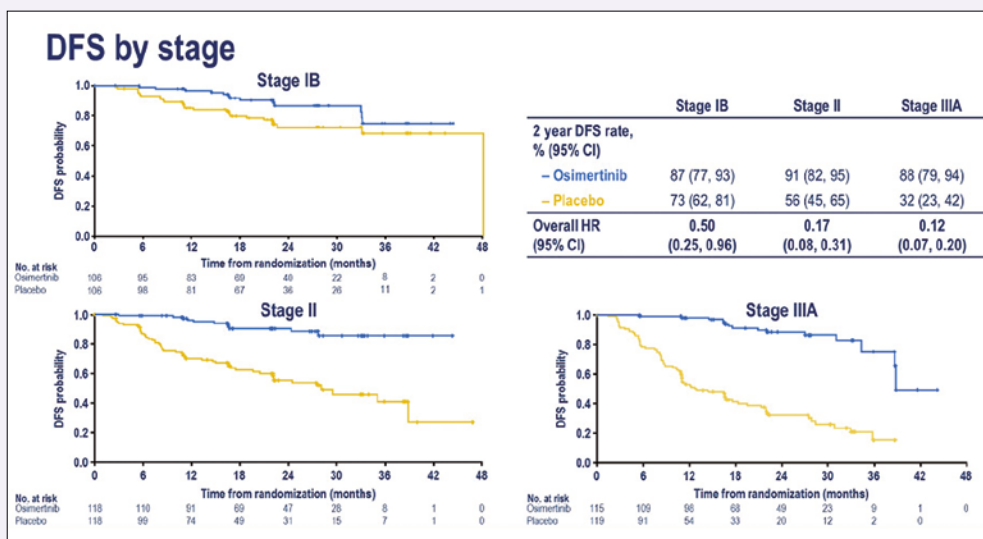
T-DXd verbesserte in dieser asiatischen Studie die ORR sowie das OS gegenüber Paclitaxel oder Irinotecan signifikant für Patienten mit HER2+ fortgeschrittenem Magen oder GEJ Adenokarzinom. Inwieweit diese Daten direkt auf andere ethnische Gruppen zu übertragen sind werden weitere Studien zeigen müssen. Auch ist die Lungentoxizität weiter untersuchen. Die Daten wurden zeitgleich im NEJM (Shitara, NEJM 2020) publiziert, https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2004413?query=featured_home

ThC

Quelle: ASCO 2020, abstract #4513

NSCLC adjuvant: Osimertinib neuer Standard für EGF-R+ Patienten

Osimertinib, ein bereits gut etablierter 3. Generations EGF-R Inhibitor, mit guter ZNS-Aktivität und gegenüber Gefitinib und Erlotinib besserer Wirksamkeit bei unbehandelten EGF-R+ Patienten mit NSCLC, ist ein guter Kandidat für eine adjuvante Therapie der erfolgreich operierten Patienten nach erfolgreicher Erstbehandlung bei Stadien I-IIIa. Eine adjuvante



Therapie ist heute Standard bei Stadien II und III sowie ausgewählten Patienten mit Stadium IB, allerdings ist die Rückfallrate immer noch hoch. Diese doppelblinde randomisierte globale Phase 3 Studie (ADAURA) untersuchte, ob nach erfolgter kompletter kurativ intendierter Therapie Osimertinib versus Placebo bei 683 EGFR mutierten Patienten die Resultate weiter verbessern konnte. Gemäss dem unabhängigen Review Komitee musste die Studie frühzeitig entblindet werden, da der Verumarm sich bereits früh als überlegen erwies. Patienten erhielten nach einer 1:1 Randomisation Osimertinib 80 mg täglich oral oder Placebo für maximal 3 Jahre. Der primäre Endpunkt war DFS und sekundäre Endpunkte waren OS und Sicherheit. Die Patientengruppen war in allen Belangen gut ausgeglichen: 339 Patienten erhielten Osimertinib und 343 Placebo. Im Stadium II und III war in dieser früher ungeplanten Interimsanalyse das DFS hochsignifikant besser mit DFS HR von 0.17 (95% CI 0.12, 0.23); p<0.0001 (156/470 events): das 2-Jahres DFS war 90% für Osimertinib und 44% für Placebo. Für die Gesamtpopulation war das DFS HR 0.21 (0.16, 0.28); p<0.0001 (196/682 events): 2-Jahres DFS betrug 89% für Osimertinib und 53% für Placebo.

Das Gesamt-OS mit 29/682 Todesfällen (Osimertinib n=9, PBO n=20) noch nicht ersichtlich. Bezüglich Sicherheit gab es keine neuen unerwarteten Signale für Osimertinib adjuvant. Diese neuen Daten zeigen eindrücklich, dass diese zielspezifische adjuvante Therapie mit Osimertinib hocheffizient ist und die Prognose in den Stadien II und III in relevantem Ausmass verbessern dürfte. Diese Studienresultate wurden zeitgleich zum ASCO im NEJM publiziert (Herbst, NEJM 2020).

ThC

ASCO 2020, abstract LBA5

Mammakarzinom HER2+ neoadjuvant: es geht auch ohne Anthrazyklin

In dieser Phase 3-Studie TRAIN-2 wurden 438 Patientinnen von 37 niederländischen Spitälern eingeschlossen und randomisiert (1:1) zu 3 Zyklen 5-Fluorouracil, Epirubicin-Cyclophosphamid-Trastuzumab (FEC-T) + Pertuzumab (Ptz), gefolgt von 6 Zyklen Pacli-

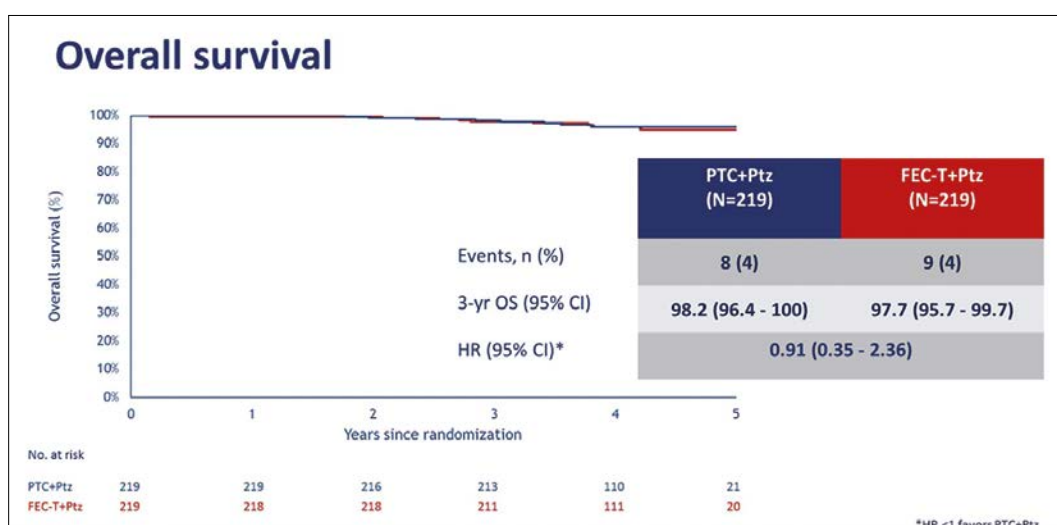
taxel-Trastuzumab-Carboplatin (PTC) + Ptz oder zu einer Behandlung mit 9 Zyklen PTC + Ptz. Primärer Endpunkt ist die Rate an pathologischen CR's. Sekundäre Endpunkte sind ereignis-freies Überleben (EFS), Gesamtüberleben (OS) und krankheitsfreies Überleben (DFS).

Das 3-Jahres EFS betrug 93,5% ohne und 92,7% mit Anthrazyklinen, wobei kein Unterschied zu Gunsten von Anthrazyklinen in irgendeiner der folgenden Subgruppe beobachtet werden konnte: HR-Status, Alter, Grösse, Nodalstatus, histologischer Grad. Nach 3 Jahren betrug das OS 98,2% ohne und 97.7% mit Anthrazyklinen (nicht statistisch signifikant). Patienten, die nach neoadjuvanter Therapie eine pCR erreichten, waren häufiger krankheitsfrei: DFS 94,1% mit pCR und 85,1% ohne pCR (HR 0,42). Wie erwartet war die Kardiotoxizität höher in der Anthrazyklin-Gruppe, und die Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) erholte sich in der Folge bei etwa 1/3 der Patienten nicht mehr auf Normalniveau. Weitere neue Sicherheitsbedenken wurden nicht gefunden.

Somit ist die bisherige Praxis bei HER2+ Mammakarzinom Patientinnen <Stadium II und III Anthrazykline neoadjuvant einzusetzen in Frage gestellt und eine neoadjuvante Anthrazyklin-freie duale HER2-Blockade ist eine vergleichbare aber weniger toxische Alternative. Es wird wichtig sein, dass diese Daten auch in der längerfristigen Beobachtung bestätigt werden können.

ThC

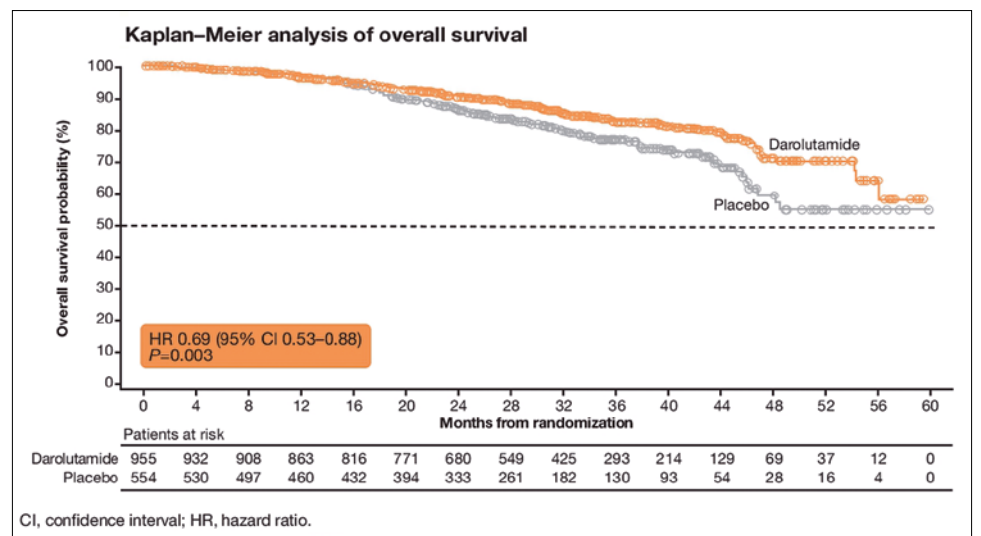
Quelle: van der Voort A et al. Three-year follow-up of neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2-blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): A randomized phase III trial. ASCO 2020, Abstract #501



Prostatakarzinom (nmCRPC): Aramis-Studie

Die ARAMIS-Studie ist eine randomisierte, multizentrische, doppelt verblindete, placebo-kontrollierte klinische Phase 3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von oralem Darolutamid, einem weiteren Androgenrezeptor Antagonist, bei Patienten mit nmCRPC, die mit ADT behandelt werden und bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung einer metastasierenden Erkrankung vorliegt. Sie ist damit analog angelegt zur PROSPER-Studie mit Enzalutamid. Es wurden 1.509 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten 600 mg Darolutamid oder Placebo zweimal täglich

oral, jeweils zusammen mit der ADT. Krampfanfälle in der Vorgeschichte waren kein Ausschlusskriterium. Früher veröffentlichte Ergebnisse der ARAMIS-Studie zeigten eine hoch signifikante Verbesserung des primären Endpunkts, des metastasenfren Überlebens (MFS) mit median 40,4 Monaten für Darolutamid plus ADT im Vergleich zu 18,4 Monaten für Placebo plus ADT ($p < 0,001$). Nun liegen die Daten für das Gesamtüberleben (overall survival [OS]) nach einer mittleren Beobachtungszeit von 29.1 Monaten vor. Männer, die Darolutamid plus ADT erhielten,



zeigten eine signifikante Verbesserung des OS im Vergleich zu Placebo plus ADT mit einer Reduktion des Sterberisikos um 31% ($HR = 0,69$, 95%-KI 0,53-0,88; $p = 0,003$). Zudem war das Auftreten von krebspezifischen Symptomen, die Schmerzprogression, die erste Folgebehandlung mit zytotoxischer Chemotherapie und das erste Auftreten von symptomatischen Skelettereignissen signifikant verzögert. Auch war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse wie Stürze, ZNS-Nebenwirkungen und Hypertonie unter Darolutamid vergleichbar mit der unter Placebo. Darolutamid scheint somit auch ein gutes Sicherheitsprofil zu haben und ist eine weitere Therapie Option für diese Patienten. Auch diese Studie wurde parallel im NEJM bereits publiziert.

▼ ThC

Quelle: Karim Fizazi, Overall survival (OS) results of phase III ARAMIS study of darolutamide (DARO) added to androgen deprivation therapy (ADT) for non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). ASCO 2020, Abstract #5514 Citation: J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr #5514) DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.5514

BEI nmCRPC*:
VERLÄNGERTES
ÜBERLEBEN²
IST DAS EINE –

LEBEN¹
DAS ANDERE.

Neu zugelassen bei
Hochrisiko-nmCRPC³

NUBEQA®

BEI nmCRPC:

1. METASTASIERUNG VERZÖGERN¹
2. LEBENSQUALITÄT ERHALTEN¹
3. GESAMTÜBERLEBEN VERLÄNGERN²

1. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2019;380(13):1235–1246.
2. Fizazi K et al., Overall survival (OS) results of phase III ARAMIS study of darolutamide (DARO) added to androgen deprivation therapy (ADT) for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). Journal of Clinical Oncology 2020;38(15_suppl): 5514–5514.
3. Fachinformation Nubeqa: www.swissmedinfo.ch.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Fachinformation/ Patienteninformation NUBEQA® auf www.swissmedinfo.ch.

Gekürzte Fachinformation NUBEQA®

Wirkstoff: Darolutamidum. **Indikation:** NUBEQA, in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT), ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (NM-CRPC), bei denen ein hohes Risiko für eine Entwicklung von Metastasen besteht (insbesondere PSADT ≤ 10 Monate). **Dosierung/Anwendung:** 600mg (zwei 300mg Filmtabletten) zweimal täglich mit einer Mahlzeit (Gesamtdosis 1200mg pro Tag). Patienten unter NUBEQA sollten auch gleichzeitig ein Analogon des gonadotropinfreisetzenden Hormons (GnRH) erhalten oder sich einer bilateralen Orchiektomie unterzogen haben. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. Frauen die schwanger sind oder schwanger werden können.

Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen: Bei Patienten mit Risikofaktoren oder bei Patienten mit Begleitmedikationen, die das QT-Intervall verlängern, sollte eine EKG Überwachung bei Therapiebeginn und in regelmässigen Abständen während der Behandlung in Betracht gezogen werden. Sexuell aktive Patienten sollten eine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. Möglicher Einfluss auf die Knochendichte durch Langzeit-Testosteronsuppression während Behandlung mit Nubeqa. Einzunehmende Dosis ist nahezu «natriumfrei». Keine Anwendung bei hereditärer Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption. **Unerwünschte Wirkungen:** Sehr häufig: Fatigue, Neutrophilenzahl erniedrigt, Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht, Bilirubin erhöht; Häufig: Schmerzen in den Extremitäten, Hautausschlag. **Interaktionen:** Inhibitor des BCRP, kann bei gleichzeitiger Gabe BCRP-Substrate erhöhen. Schwacher CYP3A4-Induktor. Substrat von CYP3A4, P-Gp und BCRP. Anwendung starker CYP3A4-Induktoren und P-Gp-Induktoren während der Behandlung mit NUBEQA sollte vermieden werden. **Abgabekategorie:** B. **Zulassungsinhaber:** Bayer (Schweiz) AG, Uetlibergstrasse 132, 8045 Zürich. Ausführliche Informationen sind der publizierten Arzneimittelinformation auf www.swissmedinfo.ch zu entnehmen.

MA-M_DAR-CH-0020-1 06/2020

* nm CRPC= nicht metastatisches kastrationsresistentes Prostatakarzinom



Bayer (Schweiz) AG
Uetlibergstrasse 132
8045 Zürich
www.bayer.com
PP-M_DAR-CH-0001-2 / 2020.08.04

NUBEQA®
(Darolutamid)

Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Roger von Moos, Chur



? Welches waren für Sie die Highlights am diesjährigen ASCO?

Das erste Mal in der Geschichte des ASCO Kongresses fand dieser virtuell statt. Ich war überrascht, wie das Programm Komitee es geschafft hat diesen Kongress in der kurzen Zeit auf virtuell umzustellen. Mit Stolz erfüllt es mich auch zu sehen, wie das Programm Komitee von **ASCO in the Cloudy Mountains** es schaffte das vor Ort Programm das normalerweise in Flüeliranft stattfindet auf ein virtuelles interaktives Programm mit Sende-

zentrale am SAKK Koordinationszentrum in Bern umzustellen. Es zeigt, dass die Onkologie Welt rasch auf veränderte Bedingungen reagieren kann und dass die Weiterbildung so in hoher Qualität gewährleistet ist.

? Welche Resultate haben Sie überrascht? Positiv oder negativ?

Im Bereich der Behandlung des Melanoms wurden verschiedene Studien vorgestellt, welche mit reduzierten Dosen Ipililumab arbeiten in Kombination mit voller PD1 Dosierung. Zuerst war da die PRADO Studie (10002) welche Patienten mit Stadium IIIb/c neoadjuvant behandelt hat. Dabei erreichten 61% eine CR oder near CR. Diesen Patienten wurde dann eine primäre Lymphadenektomie erspart, was sich auch in der Lebensqualität auszeichnete. Mit dieser relativ kleinen Studie konnte gezeigt werden, dass ein solches Vorgehen möglich ist und die Wirksamkeit hoch ist. Natürlich ist das noch nicht für die klinische Routine zu empfehlen, aber die Forschung sollte unbedingt weiter in diese Richtung gehen.

Olson et al (10004) stellten eine Studie mit Ipililumab low dose (1mg/kg) in Kombination mit Pembrolizumab (200mg flat rate dose) nach vorgängiger First line Therapie mit einem PD1 AK vor. Dabei konnte eine erstaunliche Response Rate von 27% erreicht werden, was deutlich besser ist als bei früheren Studien mit Ipililumab full dose alleine. Auch positiv zu erwähnen ist die deutlich geringere Toxizität.

? Welche Erkenntnisse haben für Ihre tägliche Arbeit die grösste Bedeutung?

Bei zwei grossen Studien (EORTC 1325-MG/Keynote 054) (10000) und der COMBI-AD Studie (10001) wurden Langzeitergebnisse bei adjuvanter Behandlung von Melanomen präsentiert. Dabei konnte gezeigt werden, dass Pembrolizumab gegenüber Placebo das Relapse Free Survival auch nach 3 Jahren als auch die kummulative Inzidenz von Fernmetastasen klinisch sinnvoll verbessern kann. Gleiches kann auch für Patienten mit BRAF mutiertem Melanom und Therapie

mit Dabrafenib und Trametinib postuliert werden. Hier zeigt sich auch nach 5 Jahren ein deutlich verbessertes Metastasen freies Ueberleben für Patienten mit Therapie gegenüber Placebo. Im Gegensatz zu den Immuntherapien ist es hier so, dass die Nebenwirkungen nach Ende der Therapie vollständig regredient sind.

Wir haben somit Gewissheit, dass adjuvante Therapien beim Melanom einen Langzeiteffekt haben und allen Patienten in diesen Tumorstadien angeboten werden sollten.

? In welchen Bereichen sehen Sie noch grösseren Forschungsbedarf?

Beim metastasierten Melanom ist nach wie vor unklar, wer von Anfang an eine intensive Kombinationstherapie braucht und davon profitiert und wer nicht. Somit können wir nach wie vor keine Patientengruppe identifizieren bei denen der approach «start low go slow» genügend wäre.

Auch bezüglich Dosierung von Ipililumab in Kombination mit einem Checkpoint Inhibitor herrscht nach wie vor Unklarheit. Des weiteren ist auch die Therapie Länge mit einem PD1 AK bei Patienten mit CR unklar.

Patienten mit LDH über der Norm haben darüber hinaus trotz intensiver Kombinationsbehandlungen nach wie vor sehr schlechte Karten. In diesem Bereich sind weitere Studien notwendig, die SAKK hat dies erkannt und wird hier in den nächsten Monaten aktiv werden.

? Haben Sie noch einen anderen bemerkenswerten Punkt aus Ihrer persönlichen Sicht?

Nein

? Wie beurteilen Sie die virtuelle Form der Berichterstattung - Zukunft?

Rein virtuelle Kongresse sind wie Fussballspiele ohne Zuschauer. Es fehlt das entscheidende Etwas. Allem voran der kritische Austausch mit den Kollegen vor Ort, das Zusammensetzen und Austauschen von Ideen für neue Studien, die internationale Vernetzung und letztlich auch Hintergrundinformationen zu den Studienresultaten die in einer 7-15 minütigen Präsentation schlicht keinen Platz finden. Ich denke man sollte in Zukunft das Beste aus den zwei Welten vereinen und zu Hybridformen übergehen, um beim Beispiel Fussball zu bleiben. Zuschauer im Stadium mit Liveübertragung in Pubs (Chicago in the mountains) und der Möglichkeit die Präsentationen auch zu Hause allein geniessen zu können.

▼ Eleonore E. Droux

SCLC: Pembrolizumab mit EP etwas besser als EP alleine in der 1.line

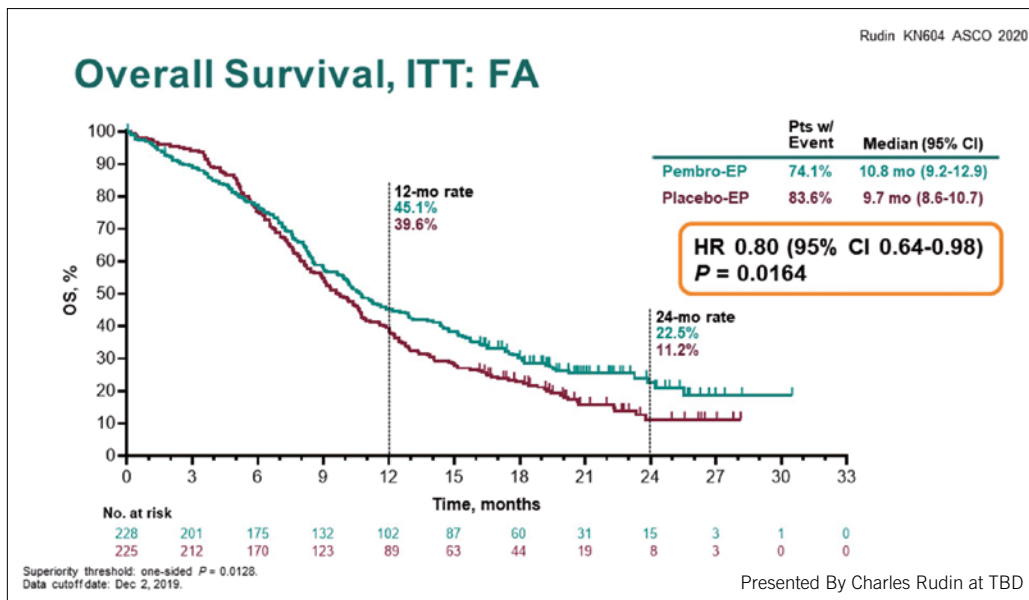
Pembrolizumab als Monotherapie ist wirksam bei vorbehandelten Patienten mit SCLC. Die Studie KEYNOTE-604, eine placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase 3 Studie, untersuchte pembro + EP vs Placebo + EP als 1.linien Therapie beim Extensive-stage -SCLC. Insgesamt wurden 453 unbehandelte Patienten 1:1 randomisiert; sie durften ZNS-Metastasen haben, wenn diese lokale behandelt wurden. Pembrolizumab wurde in der Dosis von iv 200mg alle 3 Wochen für maximal 35 Zyklen verabreicht, EP (Cis oder Carbo) wurden in

Standard Dosierungen 4x verabreicht. Der Primäre Endpunkt war das OS und PFS, sekundäre Endpunkte waren ORR, DOR, und Sicherheit. Das mediane Alter betrug 65Jahre, 14% im Pembroarm hatten ZNS -Metastasen, im Kontrollarm waren es 10%. Eine PCI erhielten 12% im Pembroarm und 14% im Kontrollarm. Nach einem medianen follow-up von 21 Monaten waren noch 9% der Patienten im Verumarm versus 1% im Placeboarm unter der Studienbehandlung. Bei der zweiten Interimsanalyse nach median 13,5 Monaten war Pembrolizumab beim PFS numerisch signifikant besser mit median 4,5 versus 4,3 Monaten, und einer HR von 0,74 (p = 0,0023). Zum Zeitpunkt der finalen Analyse nach median 21,6 Monaten war auch das Gesamtüberleben besser mit median 10,8 versus 9,7 Monaten (HR 0,80), dies aber erreichte mit einem p-Wert von 0,0164 den festgelegten Wert für statistische Signifikanz (p = 0,0128) noch nicht.

Der Kurvenverlauf ist typisch für Checkpoint-Inhibitoren: initial zeigt sich kaum ein Unterschied, aber längerfristig separieren sich die Kurven, sodass nach zwei Jahren die Überlebensrate im Pembrolizumab-Arm doppelt so hoch ist wie im Kontrollarm (23,0% vs. 11,3%). Alle untersuchten Subgruppen konnten von der Immuntherapie zu profitieren – mit Ausnahme der Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn, wo kein Unterschied zwischen den beiden Therapieregimes zu erkennen war. Auch bei den Ansprechraten (letzter Analysezeitpunkt) war Pembrolizumab mit 71% versus 62% dem Placeboarm überlegen, die mediane Dauer des Ansprechens war 4,2 versus 3,7 Monaten. Das Nebenwirkungsprofil war wie erwartet: Grad-3-4- Toxizitäten traten bei 77% versus 75% der Patienten auf, Grad-5-Nebenwirkungen bei 6% versus 5%, und 15% bzw. 6% der Patienten mussten die Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen. Die Kombination Pembrolizumab und Etoposid und Platin verlängert beim fortgeschrittenen noch unbehandelten SCLC das PFS und absehbar wohl auch das Gesamtüberleben.

▼ ThC

Quelle: Rudin. ASCO 2020, Abstract #9001. J Clin Oncol 2020, may 29 DOI:10.1200/JCO.20.00793





Seröses hochgradiges Ovarialkarzinom

Aussichtsreiche Updates zum Einsatz des PARP-Inhibitors Niraparib

Die Einführung von PARP-Inhibitoren, wie Niraparib und Olaparib, hat das Behandlungsrepertoire bei serösem hochgradigem Ovarialkarzinom massgeblich bereichert (1). Dabei kann Niraparib in der Schweiz unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus zur Behandlung von Patientinnen mit rezidivierendem Platin-sensitivem Ovarialkarzinom eingesetzt werden (2).

Bereits in der randomisierten, Phase-III-NOVA-Studie verbesserte die Erhaltungstherapie mit Niraparib im Anschluss an eine platinbasierte Chemotherapie das mediane progressionsfreie Überleben (mPFS) gegenüber einer Behandlung mit Placebo signifikant (3).

Nun zeigen aktuelle Ergebnisse der randomisierten Phase-II-Studie AVANOVA2 nach einem medianen Follow-Up von 24.7 Monaten, dass eine Chemotherapie-freie Kombinationstherapie aus dem PARP-Inhibitor Niraparib und dem Angiogenesehemmer Bevacizumab das mPFS gegenüber einer Niraparib-Monotherapie bei rezidivierendem Ovarialkarzinom signifikant verlängern kann (12.5 Monate vs. 5.5 Monate; HR 0.34, $p < 0.0001$). Zudem war die Zeit bis zur ersten Nachfolgetherapie unter Niraparib und Bevacizumab mit median 14.3 Monaten knapp doppelt so lang wie unter Niraparib allein (7.2 Monate; HR 0.45; $p = 0.0004$). Das mediane Gesamtüberleben (mOS) betrug unter der Kombinationstherapie 29.4 Monate und unter der Monotherapie 27.8 Monate (HR 0.75; $p = 0.30$). Insgesamt konnte der kombinierte Einsatz von Niraparib und Bevacizumab das klinische Outcome bei Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom signifikant verbessern. Gleichzeitig wurde die Therapie gut toleriert und es konnte kein negativer Einfluss auf die Lebensqualität beobachtet werden (4).

Die Lebensqualität zu bewahren, spielt zusätzlich zur Wirksamkeit besonders im Erhaltungstherapie-Setting eine wichtige Rolle. Entscheidend ist in diesem Zusammenhang ein gutes Nebenwirkungsmanagement (5). In Bezug auf Niraparib hat eine Post-hoc-Analyse der NOVA-Studie das Ausgangskörpergewicht sowie die Thrombozytenzahl als prädiktive Faktoren für die Entwicklung einer hochgradigen Thrombozytopenie identifiziert. Dosismodifikationen konnten der Thrombozytopenie, sowie dem Auftreten von Nebenwirkungen generell, entgegenwirken, hatten jedoch keinen Einfluss auf die Wirksamkeit (6). Basierend auf diesen Beobachtungen wurde Niraparib in der Schweiz erstmalig mit einer verringerten Startdosis von 200 mg bei der Behandlung des rezidivierenden Ovarialkarzinoms zugelassen. Bei einem Körpergewicht ≥ 77 kg und einer normalen Thrombozytenzahl ($\geq 150'000/\mu\text{l}$) ist eine Startdosis von 300 mg indiziert (2).

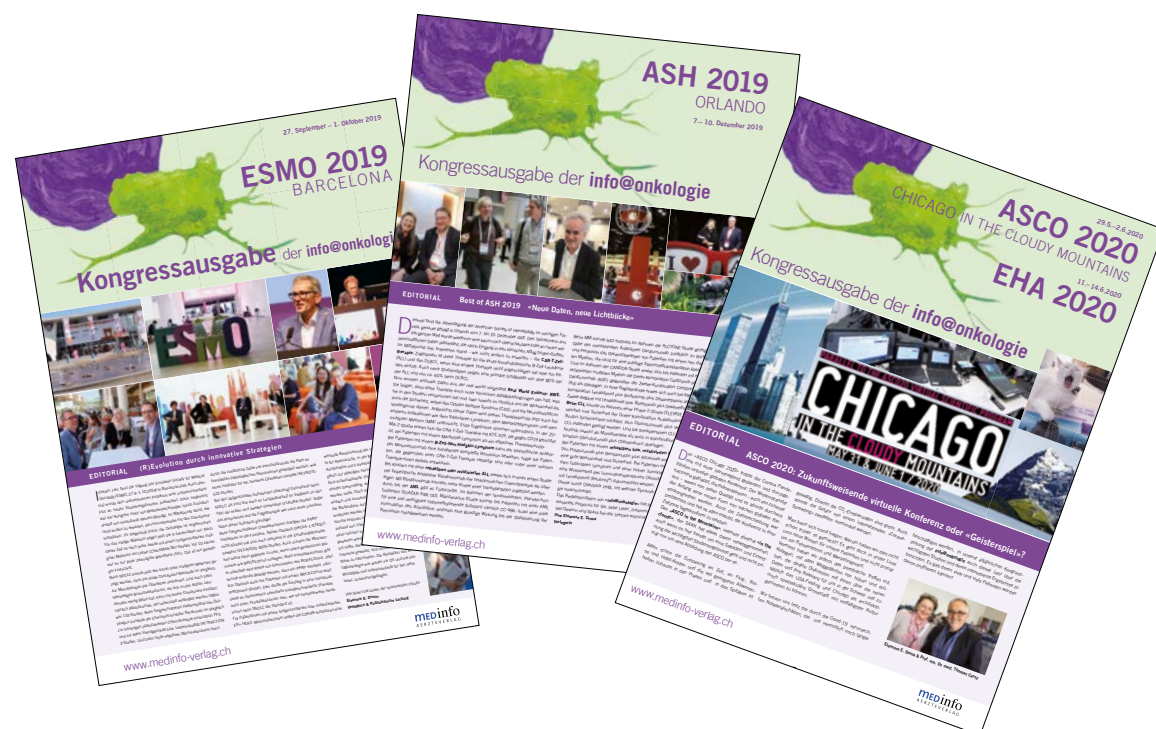
In der randomisierten, doppelblinden, Phase-III-PRIMA-Studie konnte diese individualisierte Startdosierung (ISD) in Hinblick auf Wirksamkeit und Sicherheit beim Einsatz von Niraparib in der ersten Therapielinie bei fortgeschrittenem Ovarialkarzinom validiert werden. Hierfür erhielten die Patientinnen entweder eine auf 300 mg Niraparib fixierte Startdosis (FSD) oder eine basierend auf Gewicht und Thrombozytenzahl individualisierte Startdosis (ISD) von 200 oder 300 mg. Dosisunterbrechungen (FSD 84.1% vs. ISD 71.0%) und -reduktionen (FSD 79.7% vs. ISD 65.7%) kamen in der ISD-Gruppe deutlich seltener vor, was auf eine verbesserte Verträglichkeit bei einer ISD hindeutet. Auch behandlungsbedingte Nebenwirkungen Grad ≥ 3 , u.a. Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie, traten in der ISD-Patientengruppe seltener auf (FSD 75.9% vs. ISD 60.4%). Dabei war die klinische Wirksamkeit von Niraparib unter beiden Behandlungsregimen ähnlich (7). Zusammenfassend unterstützen diese Ergebnisse den Einsatz von Niraparib mit individualisierter Startdosis in der ersten Therapielinie, wie er sich bereits bei der Behandlung des rezidivierenden Ovarialkarzinoms bewährt (6, 7).

▼ red.

Literatur:

1. Madariaga A et al. Manage wisely: poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor (PARPi) treatment and adverse events. Int J Gynecol Cancer, 2020. 30(7): p. 903-915.
2. Product Information Zejula (Niraparib). www.swissmedinfo.ch. Last Access 06.08.2020.
3. Mirza MR et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med, 2016. 375(22): p. 2154-2164.
4. Mirza MR et al. Survival analysis of NSGO-AVANOVA2/ENGOT-OV24: Combination of niraparib and bevacizumab versus niraparib alone as treatment of recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. A randomized controlled chemotherapy-free study. Presented at the ASCO Annual Meeting 2020; May 29-31, 2020.
5. DiSilvestro P et al. Maintenance treatment of recurrent ovarian cancer: Is it ready for prime time? Cancer Treat Rev, 2018. 69: p. 53-65.
6. Berek JS et al. Safety and dose modification for patients receiving niraparib. Ann Oncol, 2018.
7. Mirza MR et al. Evaluation of an individualized starting-dose of niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 study. Presented at the ASCO Annual Meeting 2020; May 29-31, 2020.

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



Die Fortbildungszeitschrift in Onkologie



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

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

EHA 2020

EDITORIAL ZUM EHA 2020
EUROPÄISCHER HÄMATOLOGIE-KONGRESS:

Liebe Kolleginnen und Kollegen

Auch wenn der diesjährige EHA Kongress nur virtuell stattfinden konnte, so wurden doch einige Studien von hoher wissenschaftlicher Relevanz und auch mit direktem Einfluss auf die tägliche Praxis vorgestellt. Ich möchte Ihnen daher im Folgenden kurz einige *practice changing* Studien vorstellen. In der Lymphombehandlung sind sicherlich zwei Studien zur Behandlung des klassischen Hodgkin Lymphoms (cHL) hervorzuheben. So wurden im Rahmender HD17 Studie mehr als 1100 neue diagnostizierte cHL Patienten im *early unfavorable* Stadium mit dem Standardregimen der GHSG Studiengruppe (2 Zyklen BEACOPPesc, gefolgt von 2 Zyklen ABVD) behandelt und die Frage gestellt, ob bei neg. Abschluss PET-CT (sog. PET4) die bisher obligate Radiotherapie mit 30 Gy IF noch erfolgen muss. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 46 Monaten ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf das 5-Jahres PFS (95% vs. 97%). Damit sollten entsprechende cHL Patienten mit einem Deauville Socre ≤ 3 im PET4 keine konsolidierende Radiotherapie mehr erhalten.

Die optimale Therapie des fortgeschrittenen cHL wird weiterhin intensiv studiert und die Immuntherapie mit PD1 blockierenden Antikörpern stellt sicherlich einen zunehmend bedeutsameren Bestandteil dar. Offen ist die Frage, ob bei rezidierten bzw. refraktären cHL Patienten primär eine Immuntherapie mit Brentuximab vedotin oder PD1 blockierenden Antikörper erfolgen soll. Diese Fragestellung wurde nun in der KEYNOTE-204 Studie an 300 Patienten randomisiert getestet. Dabei zeigte sich im direkten Vergleich eine signifikante Überlegenheit des PD1 Antikörpers Pembrolizumab mit einem PFS von 13,2 vs. 8,3 Monaten. Auch aufgrund des Toxizitätsprofils sollten daher PD1 blockierende Antikörper frühzeitig im Rezidiv eingesetzt werden.

Bei den indolenten Lymphomen setzt sich der Siegeszug sog. targeted therapies fort und in verschiedenen Studien konnten insbesondere Daten zur BTK-Inhibitor (BTKi) Therapie vorgestellt werden. Aus meiner Sicht bedeutsam ist die ASPEN Studie, die den neuen BTKi Zanubrutinib vs. den bisher verfügbaren und klinisch etablierten BTKi Ibrutinib in der Erstlinientherapie von Morbus Waldenström Patienten getestet hat. Beide BTKi zeigten eine hohe Wirksamkeit mit einem nahezu identischen 12-Monats PFS von 87% (Ibrutinib) vs. 89 % (Zanubrutinib).

-Klinisch auffallend war jedoch eine deutlich geringere Toxizität von Zanubrutinib und es traten insbesondere weniger kardiale Nebenwirkungen (Vorhofflimmern nur 2% für Zanubrutinib vs. 15% für Ibrutinib) und klinisch relevante Blutungsereignisse auf. Es ist zu hoffen, dass uns Zanubrutinib bald im klinischen Alltag zur Verfügung stehen wird.

Auf dem Gebiet des Multiplen Myeloms wurden verschiedene Kombinationstherapien, u.a. auch mit der Phase III ANDRMOMEDA zur Behandlung der AL Amyloidose vorgestellt. Dabei wurde randomisiert geprüft, ob die Hinzunahme von Daratumumab zur Standardtherapie CyBORDEX (Cyclophosphamid, Bortezomib, Dexamethason) die Ansprechraten und insbesondere die AL-typischen Organtoxizitäten reduzieren kann. Erfreulicherweise liess sich diese Annahme bestätigen und es zeigte sich neben einer höheren hämatologischen CR Rate (53% vs. 18%) auch eine höhere Organansprechraten nach 6 Monaten (kardiologisches Ansprechen 42% vs. 22% und renales Ansprechen 54% vs. 27%). Da der Erhalt der Organfunktion wesentlich den Verlauf der AL-Amyloidose bestimmt, sollte die Dara-CyBORDEX Kombination rasch Standard werden.

Als letztes noch ein paar Worte zur Behandlung des älteren Menschen mit AML, da auf diesem Gebiet wirksame Substanzen bisher fehlen und intensive Therapien nicht eingesetzt werden können. Einzig hypomethylierende Substanzen wie Azacytidine oder Decitabine erzielen marginale Erfolge. In der nun vorliegenden VIALE-A Studie wurde Azacytidine (AZA) mit Placebo respektive dem BCL2 Inhibitor Venetoclax (VEN) kombiniert und in der *de-novo* Therapie älterer AML Patienten getestet. Dabei zeigte sich für die AZA + VEN Kombination eine signifikante Verlängerung des medianen Überlebens mit 14,7 vs. 9,6 Monaten. Neben dem längeren Überleben konnte zudem eine Reduktion der Supportivtherapien und hier insbesondere der Bluttransfusionen erreicht werden. Damit ist zu hoffen, dass diese Therapie möglichst rasch unseren älteren AML Patienten zur Verfügung stehen wird.

Ich hoffe, mit den kurz skizzierten Studien Ihr Interesse geweckt zu haben und verbleibe mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. med. Christoph Renner





Kurz und knapp

COVID-19-Infektion

Die Sichelzellerkrankung ist ein Risikofaktor für einen schweren Verlauf

Im Rahmen der COVID-19-Pandemie wurde in England ein neues Versorgungsnetzwerk geschaffen. Damit sollen nationale Daten und Verläufe einer COVID-19-Infektion bei Patienten mit einer Hämoglobinopathie insbesondere der Sichelzellanämie erfasst und ausgewertet werden.

Die Analyse bis Anfang Juni ergab, dass auch bei Patienten mit einer Sichelzellanämie die Mehrheit der Fälle einen milden Verlauf zeigt und auch Kinder keinem erhöhten Risiko zu unterliegen scheinen. Doch bei Erwachsenen mit einer Sichelzellanämie scheinen schwere Verläufe etwas häufiger zu sein, so dass solche als Risikopatienten angesehen werden sollten.

▼ PS

Follikuläres Lymphom

In der laufenden Phase-IV-Studie GAZELLE wird untersucht, ob Obinutuzumab bei therapienaiven Patienten mit einem follikulären Lymphom ab dem 2. Zyklus rascher (über 90 Minuten) infundiert werden kann, ohne dass es zu einer erhöhten Rate an infusionsassoziierten Nebenwirkungen (IRR) > Grad 3 kommt (1). Die eingeschlossenen Patienten (bisher 69 von 112) müssen den ersten Zyklus ohne IRR Grad 3 oder 4 toleriert haben. In einer Phase Ib/II-Studie wird bei rezidierten/refraktären Patienten die Kombination aus Polatuzumab vedotin – ein gegen CD79b gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat – mit Obinutuzumab (Obi) und Venetoclax (Ven) als Induktionstherapie gefolgt von einer Obi-Ven-Erhaltungstherapie untersucht (2). Eine erste Interimanalyse mit 15 hinsichtlich Wirksamkeit auswertbaren Patienten ergab am Ende der Induktionstherapie eine Gesamtansprechrate von 87%, bei 60% Komplettremissionen.

▼ red.

1. Hübel K et al. Obinutuzumab short duration infusion in previously untreated advanced follicular lymphoma: an ongoing study. PB2191.
2. Yuen S et al. Polatuzumab vedotin + obinutuzumab + venetoclax in patients with relapsed/refractory follicular lymphoma: interim analysis of a phase Ib/II trial. EP1162.

Chronische lymphatische Leukämie

Obinutuzumab als Backbone der Erstlinientherapie

Bei In der HOVON139/GIVe konnte bei therapienaiven, FCR-unfiten Patienten durch zwei Zyklen Obinutuzumab (Obi) als Prä-Induktionstherapie vor der Kombination mit Venetoclax (Ven) das Risiko für ein Tumor-Lyse-Syndrom reduziert und hohe Ansprechraten (Gesamtansprechrate nach 12 Zyklen Obi-Ven: 97%) mit einer hohen Rate an Patienten mit einer nicht mehr nachweisbaren Residualerkrankung (uMRD, 88% im Knochenmark) erreicht werden (1).

Die CLL2-GIVe Studie schloss 41 bisher unbehandelte Hochrisikopatienten [TP53-Mutation und/oder del(17p)] unabhängig von Alter und Komorbiditäten ein (2). Sie erhielten während 6 Monaten Obi, Ibrutinib (Ibr) und Ven. Beim finalen Re-Staging (Zyklus 15) zeigte sich eine beachtliche Ansprechrate und hohe Raten einer uMRD im peripheren Blut und Knochenmark.

Die multizentrische offene Phase-3-Studie CLL14 schloss 432 bisher unbehandelte Patienten mit Komorbiditäten ein. Sie erhielten entweder 6 Zyklen Ven-Obi gefolgt von 6 Zyklen Ven oder 6 Zyklen Chlorambucil-Obi (Clb-Obi) gefolgt von 6 Zyklen Clb (3). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 39,6 Monaten ergab sich für Ven-Obi ein signifikant besseres medianes progressionsfreies Überleben (PFS) im Vergleich zu Clb-Obi (nicht erreicht vs. 35,6 Monate, HR 0.31 [0.22-0.44], p<0.001). Im peripheren Blut wiesen 18 Monate nach Behandlungsende 47,2% der Ven-Obi Patienten und 7,4% der Patienten im Vergleichsarm eine nicht mehr nachweisbare minimale Residualerkrankung (uMRD, <10⁻⁴) auf. Die Sicherheitsanalyse ergab eine tiefe Rate an Nebenwirkungen mit einem leichten Anstieg an sekundären Primärtumoren in der Post-Therapie-Phase (6,4% nach Ven-Obi und 1,9% nach Clb-Obi). Eine zusätzliche Analyse zeigte, dass Patienten mit einem partiellen Ansprechen und einer uMRD ein vergleichbar gutes PFS erreichten wie Patienten mit komplettem Ansprechen und uMRD (4).

▼ red.

1. Levin MD et al. Obinutuzumab and venetoclax in untreated unfit patients with chronic lymphocytic leukemia. EP688
2. Huber H et al. CLL2-GIVE, a prospective, open-label, multicenter phase-II trial of obinutuzumab, ibrutinib, plus venetoclax in untreated patients with CLL with 17p deletion / TP53 mutation. S157.
3. Al-Sawaf O et al. Fixed-duration venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: follow-up of efficacy and safety results from the multicenter, open-label, randomized phase 3 CLL14 trial. S155.
4. Al-Sawaf O et al. Characteristics and outcome of patients with chronic lymphocytic leukaemia and partial response to venetoclax-obinutuzumab. EP699

Rezidiertes/refraktäres Hodgkin-Lymphom

Pembrolizumab ist ein neuer Behandlungsstandard

Patienten mit einem rezidierten bzw. refraktären klassischen Hodgkin-Lymphom (r/r cHL) haben eine schlechte Prognose, wenn sie aufgrund von Komorbiditäten oder Alter nicht für eine autologe Stammzelltransplantation in Frage kommen oder nach einer Transplantation ein Rezidiv entwickeln. Im Rahmen der Phase-3-KEYNOTE-204-Studie wurde der PD-1-Inhibitor Pembrolizumab bzgl. Wirksamkeit und Sicherheit mit Brentuximab Vedotin bei Patienten r/r cHL verglichen.

Die Patienten erhielten randomisiert entweder 200 mg Pembrolizumab oder 1.8 mg/kg Brentuximab Vedotin. Diese Patienten hatten entweder vor dem Rezidiv eine autologe SCT erhalten oder waren für eine solche nicht geeignet. Primäre Endpunkte der Studien waren PFS und Gesamtüberleben.

Die Monotherapie mit Pembrolizumab führte im Vergleich zu Brentuximab Vedotin zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des PFS (13,2 vs. 8,3 Monate; HR: 0,65). Neue Gesichtspunkte zum Sicherheitsprofil ergaben sich nicht. Die Überlegenheit von Pembrolizumab fand sich in allen Subgruppen auch bei Patienten mit einem primär refraktären Verlauf bzw. bei Patienten ohne vorangegangene SCT. «Pembrolizumab stellt eine bevorzugte Behandlungsoption, ja sogar einen neuen Behandlungsstandard für Patienten mit einem r/r cHL dar, die nach einer SCT ein Rezidiv entwickeln oder für die autologe SCT nicht in Frage kommen», so der Studienautor **Dr. Pier Luigi Zinzani**, Bologna.

▼ PS

Akute lymphoblastische Leukämie

Chemotherapie plus Bestrahlung vor der Stammzelltransplantation

Die Behandlung der ALL im Kindesalter ist eine grosse Erfolgsgeschichte, d.h. über 90% werden durch eine moderne Chemotherapie geheilt. Doch bei 10% verläuft die Erkrankung resistent oder es kommt zu einem Rezidiv. Dann kommt die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen von einem Spender (allogene HSZT) zum Einsatz. Dadurch können 50 – 80% der Transplantierten geheilt werden.

Der Goldstandard für die Konditionierung vor der Transplantation ist die Kombination aus Ganzkörperbestrahlung (TBI) plus Hochdosischemotherapie. Doch damit sind eine Reihe von Risiken im späteren Leben assoziiert: Sterilität, Wachstumsverzögerung, Lungenprobleme und sekundäre Malignome. Deshalb wurde im Rahmen einer Studie (FORUM-Studie) der Frage nachgegangen, ob auf eine TBI verzichtet werden kann. Doch die alleinige Chemotherapie zeigte deutlich schlechtere Ergebnisse, so dass die Studie aus ethischen Gründen vorzeitig abgebrochen wurde.

▼ PS

Erstlinientherapie des fortgeschrittenen follikulären Lymphoms

Obinutuzumab (Gazyvaro®): 6-Jahres-Update der GALLIUM-Studie

Bei der Wahl der Erstlinientherapie von Patienten mit einem fortgeschrittenen follikulären Lymphom sind aus Sicht der Patienten gerade Faktoren wie eine möglichst lange Remissionsdauer und Zeit bis zur nächsten Therapie von Bedeutung. Wie das 6-Jahres-Update der GALLIUM-Studie zeigte (5), punktet Obinutuzumab kombiniert mit Chemotherapie in dieser Hinsicht auch weiterhin.

Das follikuläre Lymphom (FL) gilt als der häufigste Subtyp eines indolenten Non-Hodgkin-Lymphoms (1). Für bisher unbehandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen FL wird als Induktionstherapie eine Kombination aus einem Anti-CD20-Antikörper mit einer Chemotherapie empfohlen (2).

Obinutuzumab für möglichst lange Remission und Therapiefreiheit

Dr. med. Wendy Osborne (Newcastle upon Tyne/UK) erklärte im Rahmen eines virtuellen Satellitensymposiums am EHA25 2020*, dass es wichtig sei, im gemeinsamen Gespräch die für den jeweiligen Patienten relevantesten Therapieziele heraus zu filtern, da diese bei Wahl der Behandlung berücksichtigt werden sollten. Anhand eines konkreten Fallbeispiels machte sie deutlich, dass beim fortgeschrittenen FL aus der Sicht der Patienten insbesondere die Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Behandlung (TTNALT) und das progressionsfreie Überleben (PFS) zu den Hauptzielen der Behandlung gehören. Da für Obinutuzumab hinsichtlich PFS und TTNALT, basierend auf den Daten der GALLIUM-Studie, überzeugende Resultate vorliegen, entschied sie sich bei dem FL-Patienten für Obinutuzumab (3, 4).

COVID-19: Chemotherapie-Partner entscheidend für Nebenwirkungsprofil

Im Weiteren schilderte die Referentin ihre Überlegungen hinsichtlich der Wahl des Chemotherapie-Partners. Sie erinnerte in diesem Zusammenhang an die höhere Rate an Infektionen, die in den zwei Jahren nach Abschluss einer Behandlung mit Bendamustin im Vergleich zu einer CHOP- oder CVP-haltigen Therapie beobachtet wurde, unabhängig vom verwendeten Antikörper (4). Dr. Osborne gab hier zudem zu bedenken, dass solche Faktoren gerade unter dem Gesichtspunkt der aktuellen COVID-19-Pandemie von grosser Bedeutung sind und sie daher einen Chemotherapie-Partner mit einem möglichst niedrigen Infektionsrisiko wählen würde.

GALLIUM-Update: Erstlinien-Anwendung beim FL bestätigt

Zu der von Dr. Osborne erwähnten GALLIUM-Studie wurde am Kongress das neueste Update mit einem medianen Follow-up von mittlerweile 76,5 Monaten vorgestellt (Cut-off: 31. Oktober 2019) (5). Die randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie hatte

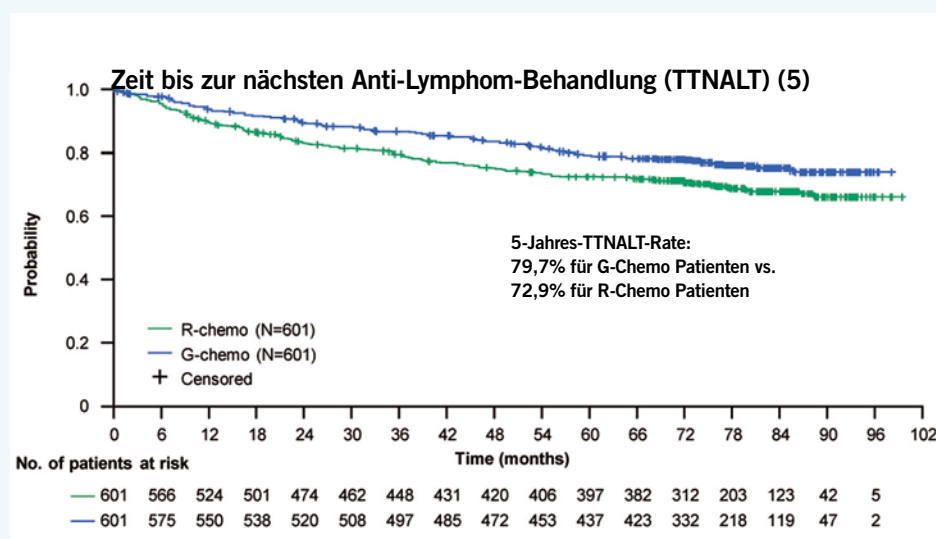


Abb. 1: G-Chemo reduzierte das relative Risiko für die Notwendigkeit einer neuen Anti-Lymphom-Behandlung gegenüber R-Chemo um 28% (5).

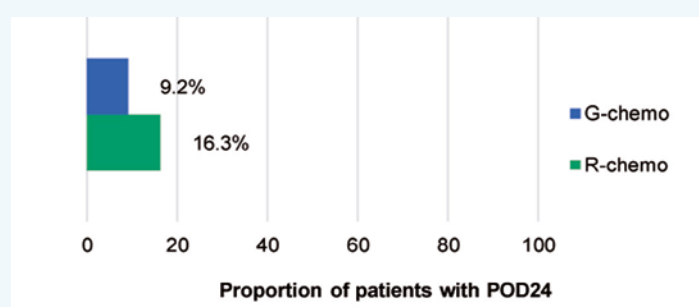


Abb. 2: Anteil der Patienten mit früher Progression (innerhalb von 24 Monaten nach Therapiebeginn, POD24) unter G-Chemo und R-Chemo (5).

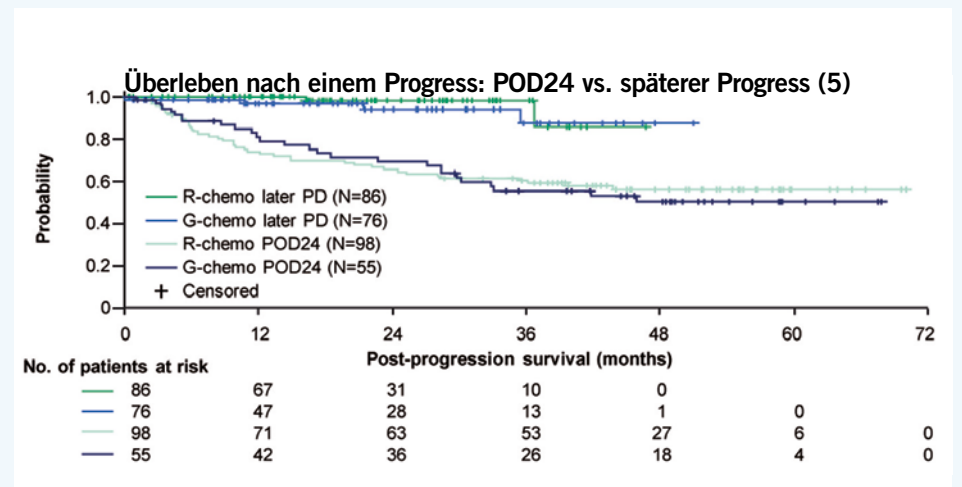


Abb. 3: Eine frühe Progression (innerhalb von 24 Monaten nach Therapiebeginn, POD24) war mit einem schlechten Post-Progressions-Überleben assoziiert, unabhängig davon, welchen Antikörper die Patienten erhalten hatten (5).

1202 bisher unbehandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen FL eingeschlossen. Diese erhielten eine Induktionstherapie mit Obinutuzumab (1000 mg) plus Chemotherapie (G-Chemo) oder Rituximab (375 mg/m²) plus Chemotherapie (R-Chemo), gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit dem jeweiligen Antikörper. Sowohl die primäre Analyse als auch das Follow-up nach vier Jahren hatte eine Überlegenheit von G-Chemo im Vergleich zu R-Chemo hinsichtlich PFS bzw. TTNALT ergeben (3, 4).

Wie die aktuelle Analyse nun zeigte, erwies sich G-Chemo mit einem 5-Jahres PFS von 70,5% im Vergleich zu 63,2% mit R-Chemo weiterhin als signifikant überlegen (HR 0,76; 95% CI: 0,62-0,92; p = 0,0043) (5). Die 5-Jahres-TTNALT-Rate betrug 79,7% für Patienten unter G-Chemo und 72,9% im Vergleichsarm, was einer 28%igen Reduktion des relativen Risikos entspricht, dass ein Patient eine neue Anti-Lymphom-Behandlung benötigt (HR 0,72; 95% CI: 0,57-0,90; p = 0,0039) (Abb. 1). Die 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate war hoch und zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (5).

Ebenfalls erneut analysiert wurde der Anteil an Patienten mit einer frühen Progression, definiert als Progression innerhalb von 24 Monaten nach Start der Immunchemotherapie (POD24) (5). Dabei zeigte sich, dass es bei 9,2% der Patienten unter G-Chemo zu einer POD24 gekommen war, während dies unter R-Chemo bei 16,3% der Patienten der Fall war (Abb. 2). Die frühe Progression war mit einem schlechten Post-Progressions-Überleben assoziiert, unabhängig davon, welchen Antikörper die Patienten erhalten hatten (Abb. 3). Die Sicherheit war übergeordnet konsistent mit früheren Analysen und es wurden keine neuen Safety-Signale beobachtet.

Die Autoren des GALLIUM-Updates kommen zum Schluss, dass Obinutuzumab der Anti-CD20-Antikörper der Wahl für therapienaive Patienten mit fortgeschrittenem FL darstellen sollte.

Literatur:

- Sehn LH et al. Introduction to a review series: the paradox of indolent B-cell lymphoma. Blood 2016;127:2045-6.
- Buske C et al. Onkopedia Leitlinie Follikuläres Lymphom. Version September 2019. Verfügbar unter: www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/follikulaeres-lymphom/@@guideline/html/index.html#IDOE1BAE
- Marcus R et al. Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. N Engl J Med 2017;377:1331-44.
- Hiddemann W et al. Immunotherapy With Obinutuzumab or Rituximab for Previously Untreated Follicular Lymphoma in the GALLIUM Study: Influence of Chemotherapy on Efficacy and Safety. J Clin Oncol 2018;36:2395-404.
- Townsend W et al. Sustained clinical benefit of obinutuzumab plus chemotherapy versus rituximab plus chemotherapy in patients with previously untreated follicular lymphoma: updated results from the GALLIUM study. EHA 2020, Abstract EP1170.

Kurzfachinformation siehe Seite 25

Service für EHA-registrierte Leser

QR-Codes für den direkten Zugriff auf das Symposium und das GALLIUM Poster:



Symposium



Poster



Roche Virtual Booth

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr. Therese Schwender

Redaktion: Thomas Becker

* Quelle: Satellitensymposium «Overcoming challenges in 2020 and beyond: management of B-cell malignancies amidst a global pandemic.» EHA25 virtual 2020, 11. 06. 2020

Mit finanzieller Unterstützung von

Roche Pharma (Schweiz) AG, Basel

© Aertzerverlag medinfo AG, Erlenbach

GEHEN SIE DEN NÄCHSTEN SCHRITT MIT **GAZYVARO**

JETZT
kassenzulässig in
den 3 Indikationen:¹

1. LINE **CLL** | 1. LINE **FL** | 2. LINE r/r **FL**

Im FL ohne vorgängige
Kostengutsprache

Referenz:

1. Spezialitätenliste: www.spezialitaetenliste.ch

FL = Follikuläres Lymphom
CLL = Chronisch Lymphatische Leukämie

GAZYVARO® (GA101, Obinutuzumab): Humanisierter monoklonaler, Typ II Antikörper gegen das Antigen CD20. **Indikation:** Behandlung von Patienten mit bisher unbehandeltem **Follikulärem Lymphom (FL)**, welche eine Systemtherapie benötigen, in Kombination mit Chemotherapie, gefolgt von GAZYVARO Erhaltungstherapie (für max. 2 Jahre), welche während oder nach einer Behandlung mit Rituximab oder eines Rituximab enthaltenden Regimens nicht auf die Therapie angesprochen oder während oder nach dieser progredient waren. Behandlung von Patienten mit bisher unbehandelter **chronischer lymphatischer Leukämie (CLL)** und zusätzlichen Komorbiditäten in Kombination mit Chlorambucil. **Dosierung: FL:** Im 1. Zyklus (21 oder 28 Tage Zyklus) werden 3 × 1000 mg GAZYVARO (Tag 1, 8 und 15), in den Zyklen 2–6 bzw. 2–8 jeweils 1000 mg GAZYVARO gefolgt von je 1000 mg GAZYVARO als Erhaltungstherapie alle 2 Monate bis zur Krankheitsprogression oder für bis zu zwei Jahre als i. v. Infusion verabreicht; **CLL:** Im 1. Zyklus (28 Tage Zyklus) werden 3 × 1000 mg GAZYVARO (Tag 1/Tag 2, 8 und 15), in den Zyklen 2–6 jeweils 1000 mg GAZYVARO als i. v. Infusion verabreicht. Infusionslösung (hergestellt mit 0.9 % NaCl-Lösung) darf nicht als intravenöse Stoss- oder Bolusinfusion appliziert werden. **Kontraindikationen:** Bekannte (IgE-vermittelte) Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **Warnhinweise & Vorsichtsmassnahmen:** Auftreten von Infusionsreaktionen (IRR) vor allem bei CLL und während der ersten Infusion: zur Prophylaxe ist bei CLL eine Prämedikation erforderlich. Auftreten von Hypotonien: evtl. Unterbrechung antihypertensiver Therapien. Vorbestehende kardiale oder pulmonale Erkrankungen: engmaschige Kontrolle. Patienten mit akuten lebensbedrohlichen respiratorischen Symptomen, IRR Grad 4 oder zweimal auftretender IRR Grad 3 sollten kein GAZYVARO mehr erhalten. Patienten mit hoher Tumorlast und/oder hoher Anzahl an zirkulierenden Lymphozyten (Lymphozytenzahl > 25 × 10⁹/l und/oder Niereninsuffizienz (CrCl < 70ml/min) sollten eine Prophylaxe gegen Tumorlysesyndrom (TLS) erhalten. Auftreten von Neutropenien, Thrombozytopenien, Verschlechterung vorbestehender kardialer Erkrankungen: engmaschige Kontrolle. Bei aktiver Infektion sollte GAZYVARO nicht verabreicht werden. Eine Voruntersuchung auf Hepatitis B wird bei allen Patienten vor der Behandlung empfohlen. Fälle von Progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) sind berichtet worden. Die Anwendung von GAZYVARO sollte während der Schwangerschaft vermieden werden. **Unerwünschte Wirkungen:** IRR, TLS, Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Infektionen, PML. **Packung:** 1 Durchstechflasche zu 40 ml enthält 1000 mg Obinutuzumab. Liste A. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch. Stand August 2019.

02/2020
CH/GAZ/1806/0004b



Roche Pharma (Schweiz) AG
4052 Basel

GAZYVARO®
obinutuzumab

CLL

Ein neues Erstlinien-Therapieschema bewährt sich

Die Prognose der CLL bei Hochrisikopatienten ist weiterhin trotz grosser Fortschritte ernst. Im Rahmen der CLL2GIVe-Studie wurde ein neues Erstlinienschema bei Patienten mit hohem Risiko, d.h. einer 17p-Deletion und/oder TP53-Mutation untersucht.

Bei diesem Therapieschema erhalten die Patienten in den ersten sechs Monaten die drei Wirkstoffe Obinutuzumab, Venetoclax und Ibrutinib gefolgt von der Zweier-Kombination Venetoclax und Ibrutinib über weitere sechs Monate. Anschliessend wird eine Erhaltungstherapie mit Ibrutinib dann durchgeführt, wenn bis dahin keine nicht mehr nachweisbare Resterkrankung (MRD) oder keine vollständige Remission nach IWCLL-Kriterien erreicht ist.

Das Behandlungsschema ist eine dem Ansprechen angepasste limitierte Therapie. Die Rate an vollständigen Remissionen betrug 58,5%. Bei 80,5% der Patienten war nach 15 Zyklen im peripheren Blut keine MRD mehr nachweisbar. Das Sicherheitsprofil war akzeptabel. „Demnach ist das GIVe-Schema eine vielversprechende Erstlinientherapie für CLL-Patienten mit einem hohen Risiko“, so die Studienautorin **Dr. Henriette Huber**, Ulm.

▼ PS

Daratumumab

Eine neue vielversprechende Therapieoption bei der Amyloidose

Im Rahmen der ANDROMEDA-Studie wurde die Wirksamkeit des AntiCD38-Antikörpers Daratumumab bei der Leichtketten-Amyloidose untersucht. Die Ergebnisse sind vielversprechend.

Die Leichtkettenamyloidose ist eine seltene und potenziell tödliche Systemerkrankung. Sie entsteht, wenn abnorme Plasmazellen im Knochenmark abnorme Antikörperstücke, sogenannte Leichtketten, bilden, die zu Amyloid verklumpen. Dieses kann in allen Organen abgelagert werden. Besonders betroffen sind Herz, Nieren und Nervensystem.

Bisher gibt es keine zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten. Oft werden Chemo-basierte Kombinationen eingesetzt, die aber nur eine begrenzte Wirksamkeit zeigen. Daratumumab ist der erste und einzige subkutan applizierbare AntiCD38-Antikörper, der weltweit zur Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen ist. Im Rahmen einer Phase-III-Studie (ANDROMEDA-Studie) wurde dieser Antikörper zusammen mit Cyclophosphamid (Cy), Bortezomib (Bor) und Dexamethason (D) bei Patienten mit einer Leichtkettenamyloidose eingesetzt und mit der Kombination CyBorD verglichen. Als primärer Endpunkt wurde Gesamtansprechrate festgelegt. Diese lag nach sechs Monaten bei der Kombination D-CyBorD bei 53% im Vergleich zu nur 18% unter CyBorD allein. Bei kardialer Amyloidose lagen die Ansprechraten bei 42% vs. 22% und bzgl. der renalen Manifestation bei 54% vs. 27%. Das Sicherheitsprofil der Kombination D-CyBorD war akzeptabel und entsprach dem in früheren Studien mit D dokumentierten. „Die ANDROMEDA-Studie ist eine neue vielversprechende Behandlungsoption für Patienten mit einer neu entdeckten Leichtkettamyloidose, die dringend neue Behandlungsmöglichkeiten benötigen“, so die Studienautorin **Dr. Efsthios Kastritis**, Athen.

▼ PS

Myelodysplastisches Syndrom

Vielversprechende Behandlungsergebnisse mit Imetelstat

Im Rahmen der IMerge-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit des neuartigen Telomerase-Hemmers Imetelstat bei Patienten mit einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) mit geringem Risiko evaluiert.

Eingeschlossen in diese Phase-II-Studie wurden 38 Patienten mit einem MDS, die nicht-del(5q) sind, auf eine Erythrozytentransfusion angewiesen sind oder nach einer Therapie mit Erythropoese-stimulierenden Substanzen einen Rückfall erreichen oder auf eine solche nicht ansprechen. Als primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie war die Rate an Patienten, die in den ersten 8 Wochen nach Beginn der Studie keine Erythrozytentransfusionen benötigten., definiert. Ein Follow up nach 24 Monaten ergab folgendes:

- ▶ 16 Patienten (42%) erreichten eine 8-wöchige Freiheit von Erythrozytentransfusionen, 12 dieser Responder (75%) zeigten einen Hb-Anstieg von > 3 g/dL im Vergleich zur Vorbehandlung.
- ▶ 12 Patienten (32%) erreichten eine 24-wöchige Freiheit von Erythrozytentransfusionen.
- ▶ 11 Patienten (29%) waren mehr als 1 Jahre lang transfusionsfrei, wobei das längste transfusionsfreie Intervall 2,7 Jahre betrug.
- ▶ Die mediane Dauer der Transfusionsfreiheit betrug 88 Wochen, die längste bisher beobachtete Dauer bei einem Non-del(q5) LR-MDS.
- ▶ Eine erythroide hämatologische Verbesserung wurde bei 26 Patienten (68%) nach einer medianen Dauer von 93 Wochen erreicht.
- ▶ Die Dauerhaftigkeit der Transfusionsfreiheit sowie die zytogenetische und die molekularbiologisch nachweisbare Reduktion maligner Klone bei einigen Patienten könnten auf eine mögliche krankheitsmodifizierende Wirkung von Imetelstat hinweisen.
- ▶ Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Ereignisse waren reversible Grad > 3 –Zytopenien.

▼ PS

JETZT NEU:



► Laden Sie sich die neue medinfo-App herunter!



I M P R E S S U M

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)

REDAKTION

Eleonore E. Droux, Thomas Becker

GRAFIK & GESTALTUNG

Anny Bardill

BERICHTERSTATTUNG

Prof. em. Dr. med. Thomas Cerny, Prof. Dr. med. Christoph Renner
Prof. Dr. med. Roger von Moos, PD Dr. med. Richard Cathomas,
Dr. med. Peter Stiefelhagen

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
Leimgrubenweg 9 • 4001 Basel

ISSN: 1664-8390

Beilage zu «info@onkologie»

Eine Chance auf Langzeit- überleben^{1, 2}



als Kombinationstherapie bei

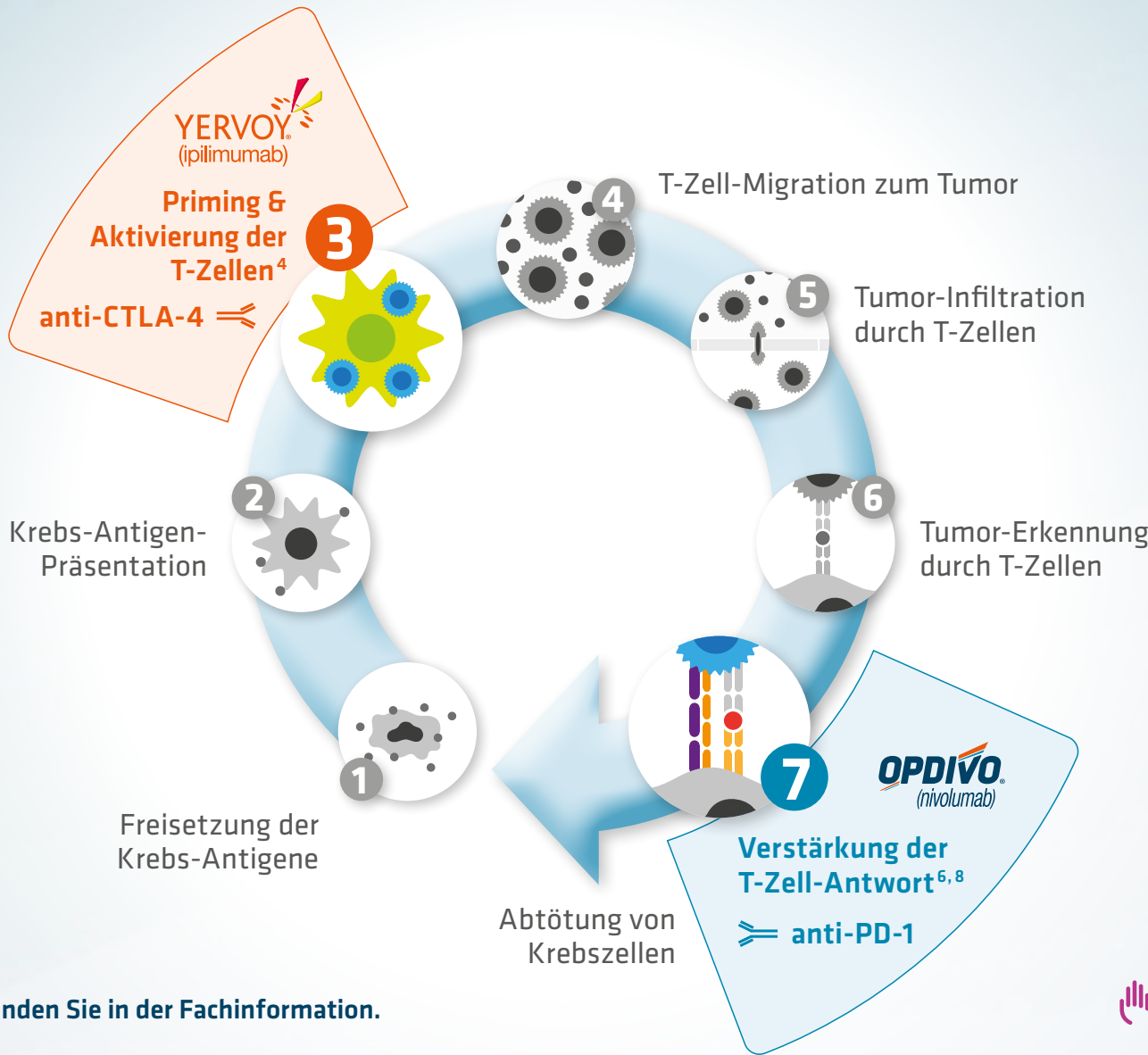
- metastasiertem Melanom
- Nierenzellkarzinom
- Kolorektalkarzinom



als Monotherapie bei

- NSCLC
- metastasiertem Melanom adjuvanter Behandlung des Melanoms
- Nierenzellkarzinom
- Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich
- klassischem Hodgkin-Lymphom
- Urothelkarzinom
- Kolorektalkarzinom
- Magenkarzinom

Der Krebs-Immunzell-Zyklus^{*, 3 – 8}



Die genauen Indikationen finden Sie in der Fachinformation.



* Adaptiert nach: Chen and Mellman, Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity 2013, 39(1): 1–10.

1. OPDIVO®-Fachinformation, www.swissmedinfo.ch 2. YERVOY®-Fachinformation, www.swissmedinfo.ch 3. Wei et al. Distinct Cellular Mechanisms Underlie Anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 Checkpoint Blockade. Cell, 2017, 170(6):1120–1133. 4. Wei et al. Fundamental Mechanisms of Immune Checkpoint Blockade Therapy. Cancer Discovery 2018; 8(9):1069–1086. 5. Cha et al. Improved survival with T cell clonotype stability after anti-CTLA-4 treatment in cancer patients. Sci Transl Med. 2014;6(238):238ra70. 6. Ribas et al. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. Science 2018, 359: 1350–1355. 7. Chen and Mellman, Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. Immunity 2013, 39(1): 1–10. 8. Seidel J et al. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. Front Oncol. 2018 Mar 28;8:86.

OPDIVO® (Nivolumab), I: Behandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach vorangegangener Chemotherapie. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanoms bei Erwachsenen als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab. Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder metastasierter Erkrankung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Nierenzellkarzinoms bei vorher unbehandelten erwachsenen Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil in Kombination mit Ipilimumab. Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener antiangiogener Therapie. Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (cHL) nach autologer Stammzelltransplantation und Behandlung mit Brentuximab Vedotin. Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich nach vorangegangener Platin-basierter Chemotherapie. Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit fehlerhafter DNA Mismatch-Reparatur (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab nach vorangegangener Fluoropyrimidin-basierter Therapie in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin. Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom nach vorangegangener Platin-basierter Chemotherapie. Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nach zwei oder mehr vorangegangenen systemischen Therapien. **D:** Die empfohlene Dosierung von OPDIVO® als Monotherapie ist 240 mg verabreicht als intravenöse (i. v.) Infusion über 30 Minuten alle 2 Wochen. Melanom Kombinationstherapie mit Ipilimumab: Die empfohlene Dosierung von OPDIVO® ist 1 mg/kg verabreicht als i. v. Infusion über 30 Minuten in Kombination mit i. v. Ipilimumab 3 mg/kg über 90 Minuten alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen, gefolgt von einer Monotherapie-Phase mit OPDIVO®. RCC, dMMR/MSI-H mCRC Kombinationstherapie mit Ipilimumab: Die empfohlene Dosierung von OPDIVO® ist 3 mg/kg verabreicht als i. v. Infusion über 30 Minuten in Kombination mit i. v. Ipilimumab 1 mg/kg über 30 Minuten alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen, gefolgt von einer Monotherapie-Phase mit OPDIVO®. Eine Erhöhung oder Reduktion der Dosis wird nicht empfohlen. Die maximale Behandlungsdauer mit OPDIVO® als adjuvante Monotherapie beim Melanom nach vollständiger Resektion beträgt 12 Monate. Bei allen anderen zugelassenen Indikationen sollte die Behandlung mit OPDIVO® als Monotherapie oder in Kombination mit Ipilimumab so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen beobachtet wird, oder bis die Behandlung vom Patienten nicht mehr toleriert wird. Für weitere Informationen zur Dosierung siehe Fachinformation. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **WGV:** OPDIVO® wird mit immunvermittelten unerwünschten Wirkungen in Verbindung gebracht, die wahrscheinlich auf den Wirkungsmechanismus des Präparats zurückzuführen sind und in Kombination mit Ipilimumab häufiger auftreten. Immunvermittelte Nebenwirkungen, die schwerwiegend bis lebensbedrohlich sein können, können Lunge, Herz, Verdauungstrakt, Leber, Haut, Muskulatur, Niere, endokrines System, Gehirn oder andere Organsysteme betreffen. Eine systemische hochdosierte Therapie mit Kortikosteroiden zusammen mit oder ohne andere Immunsuppressiva kann für die Behandlung schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen erforderlich sein. Spezifische Richtlinien für OPDIVO® zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Fachinformation beschrieben. Weitere Warnhinweise siehe Fachinformation. **UAW:** Infekt der oberen Atemwege, Pneumonie, Bronchitis, aseptische Meningitis, Hämoglobinwerte vermindert, Thrombozytenzahl vermindert, Eosinophilie, Lymphozytenzahl vermindert, Neutrophilenzahl vermindert, infusionsbedingte Reaktion, Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion, Sarkoidose, Abstoßung eines soliden Organtransplantats, graft-versus-host-disease, hämophagozytische Lymphohistiozytose, Hypothyreose, Hyperthyreose, Hyperglykämie, Nebenniereninsuffizienz, Hypopituitarismus, Hypophysitis, Thyreoiditis, Diabetes mellitus, Hypoglykämie, diabetische Ketoazidose, vermindelter Appetit, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hyperkalziämie, Gewichtsverlust, Dehydratation, Hypokalziämie, Hypermagnesiämie, metabolische Azidose, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Schwindel, Enzephalitis, Guillain-Barré Syndrom, Myasthenia gravis, Uveitis, verschwommenes Sehen, Tachykardie, Myokarditis, Hypertonie, Pneumonitis, Atemnot, Husten, Pleuraerguss, Diarrhö, Übelkeit, Kolitis, Stomatitis, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verstopfung, Mundtrockenheit, intestinale Perforation, Duodenitis, erhöhte Lipasewerte, erhöhte Amylasewerte, Pankreatitis, erhöhte ALT, erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhtes Gesamt-Bilirubin, Hepatitis, erhöhte alkalische Phosphatase, Leberversagen, Ausschlag, Pruritus, Dermatitis, Erythem, Vitiligo, Urtikaria, Alopezie, Nachtsschweiss, trockene Haut, toxische epidermale Nekrolyse, Arthralgie, Myalgie, Muskel- und Skelettschmerzen, Schmerzen im Bewegungsapparat, Muskelspasmus, Arthritis, Myositis, Rhabdomyolyse, Nierenversagen, erhöhtes Kreatinin, Müdigkeit, Pyrexie, Ödeme (inkl. periphere Ödeme). **DF:** 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflaschen zu 40 mg/4 ml, 100 mg/10 ml und 240 mg/24 ml (A). **Z:** siehe Fachinformation. **ZI:** Bristol Myers Squibb SA, CH-Steinhausen. **Stand der Information:** November 2019. www.swissmedinfo.ch

YERVOY® (Ipilimumab), I: Behandlung von fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Melanomen bei Erwachsenen. Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierten) Nierenzellkarzinoms (RCC) bei vorher unbehandelten erwachsenen Patienten mit intermediärem/ungünstigem Risikoprofil in Kombination mit Nivolumab. Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) mit fehlerhafter DNA Mismatch-Reparatur (dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) in Kombination mit Nivolumab nach vorangegangener Fluoropyrimidin-basierter Therapie in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin. **D:** Melanom: Monotherapie: Die empfohlene Induktionsregime für YERVOY® liegt bei 3 mg/kg, intravenös (i. v.) über einen Zeitraum von jeweils 90 Minuten verabreicht, alle 3 Wochen für insgesamt 4 Dosen. Melanom: Kombinationstherapie mit Nivolumab: Die empfohlene Dosierung ist 1 mg/kg Nivolumab verabreicht als i. v. Infusion über 30 Minuten in Kombination mit i. v. YERVOY® 3 mg/kg über 90 Minuten alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen. Im Anschluss folgt eine Monotherapie-Phase, bei welcher 240 mg Nivolumab i. v. über 30 min alle zwei Wochen verabreicht wird. RCC, dMMR/MSI-H mCRC Kombinationstherapie mit Nivolumab: Die empfohlene Dosierung ist 3 mg/kg Nivolumab verabreicht als i. v. Infusion über 30 Minuten in Kombination mit i. v. YERVOY® 1 mg/kg über 30 Minuten alle 3 Wochen für die ersten 4 Dosen. Im Anschluss folgt eine zweite Phase, bei welcher 240 mg Nivolumab i. v. über 30 Minuten alle zwei Wochen verabreicht wird. Eine Dosisreduktion wird nicht empfohlen. Für weitere Informationen zur Dosierung siehe Fachinformation. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. **WGV:** YERVOY® wird mit entzündlichen Nebenwirkungen aufgrund einer erhöhten oder übermässigen Immunaktivität (immunvermittelte Nebenwirkungen) in Verbindung gebracht, die wahrscheinlich auf den Wirkungsmechanismus des Präparats zurückzuführen sind. Immunvermittelte Nebenwirkungen, die schwerwiegend bis lebensbedrohlich sein können, können Verdauungstrakt, Leber, Haut, Nervensystem, endokrines System oder andere Organsysteme betreffen. Obwohl die meisten immunvermittelten Nebenwirkungen während der Induktionsphase auftraten, wurde auch Monate nach der letzten YERVOY®-Dosis über deren Auftreten berichtet. Eine systemische hochdosierte Therapie mit Kortikosteroiden zusammen mit oder ohne andere Immunsuppressiva kann für die Behandlung schwerer immunvermittelter Nebenwirkungen erforderlich sein. Spezifische Richtlinien für YERVOY® zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen sind in der Fachinformation beschrieben. Weitere Warnhinweise siehe Fachinformation. **UAW:** Sepsis, Septischer Schock, Pneumonie, Infekt der oberen Atemwege, Pneumonie, Bronchitis, aseptische Meningitis, infusionsbedingte Reaktion, Überempfindlichkeit, anaphylaktische Reaktion (Schock), Tumorschmerzen, Anämie, Lymphopenie, Lymphozytenzahl vermindert, Hämoglobinwerte vermindert, Neutrophilenzahl vermindert, Hypopituitarismus (einschliesslich Hypophysitis), Hypothyreose, Hyperthyreose, Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Thyreoiditis, Diabetes mellitus, Hyperglykämie, Hypoglykämie, diabetische Ketoazidose, vermindelter Appetit, Dehydratation, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hyperkalziämie, Hypermagnesiämie, Gewichtsabnahme, metabolische Azidose, Verwirrtheit, periphere sensorische Neuropathie, Schwindel, Kopfschmerzen, Lethargie, Guillain-Barré-Syndrom, Enzephalitis, Myasthenia gravis, verschwommenes Sehen, Augenschmerzen, Arrhythmie, Vorhofflimmern, Myokarditis, Tachykardie, Hypertonie, Hautrötungen, Hitzewallungen, Angiopathie, Pneumonitis, Atemnot, Pleuraerguss, Husten, Dyspnoe, akutes respiratorisches Distress-Syndrom, Diarrhö, Erbrechen, Übelkeit, erhöhte Lipasewerte, erhöhte Amylasewerte, gastrointestinale Hämorrhagie, Kolitis, Verstopfung, Mundtrockenheit, gastroösophageale Refluxkrankheit, Bauchschmerzen, Stomatitis, Pankreatitis, gastrointestinale Perforation, Dickdarmperforation, intestinale Perforation, infektiöse Peritonitis, Leberfunktionsstörungen, erhöhte ALT, erhöhte AST, erhöhtes Gesamt-Bilirubin, Hepatitis, erhöhte alkalische Phosphatase, Leberversagen, Ausschlag, Pruritus, Dermatitis, Erythem, Vitiligo, Urtikaria, Alopezie, Nachtschweiss, trockene Haut, toxische epidermale Nekrolyse, Arthralgie, Myalgie, Muskel- und Skelettschmerzen, Schmerzen im Bewegungsapparat, Muskelspasmus, Arthritis, Myositis, Rhabdomyolyse, Nierenversagen, erhöhtes Kreatinin, Müdigkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle, Pyrexie, Schüttelfrost, Asthenie, Ödeme, Schmerzen, grippeähnliche Krankheit (Symptome), Thoraxschmerzen. **DF:** 5 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Durchstechflaschen zu 50 mg/10 ml und 200 mg/40 ml (A). **Z:** siehe Fachinformation. **ZI:** Bristol Myers Squibb SA, CH-Steinhausen. **Stand der Information:** November 2019. www.swissmedinfo.ch