

18. September – 22. September 2020

ESMO 2020

ESMO IN THE ALPS ZÜRICH

DGHO 2020 BASEL

Kongressausgabe

der info@onkologie



EDITORIAL ESMO 2020: Virtuell und aktuell

Wie auch alle anderen grossen Kongresse fand die Jahrestagung der European Society for Medical Oncology (ESMO, 19.-22.9.2020) diesmal virtuell statt. Mittels moderner digitaler Plattformen gelang nicht nur die Präsentation neuer Studienergebnisse, sondern auch eine intensive Diskussion über neue Strategien. Doch eine noch so gute digitale Kommunikation kann die Präsenz, den direkten Kontakt zu Kollegen aus aller Welt und eine lebhaftere Diskussion nicht ersetzen.

Covid-19

Eines der zentralen Themen war «Die Onkologie in Zeiten von Corona». Erste Umfragen bei Onkologen ergaben, dass die Betreuung onkologischer Patienten in Zeiten der Pandemie gerade auch für Onkolgen eine grosse Herausforderung darstellt, die nicht selten zu einer Überforderung i.S. eines Burn-out geführt hat; denn Tumorkrankheiten mit einer Covid-19-Infektion haben eine schlechtere Prognose quo ad vitam als Nicht-Tumorkrankheiten. Dazu kommt, dass nicht selten diagnostische und therapeutische Massnahmen bei onkologischen Patienten verschoben werden mussten. Und auch Patienten vermeiden medizinische Kontakte aus Angst vor einer Infektion. Welche Auswirkungen dies auf den Verlauf bzw. die Prognose hat, ist im Moment noch nicht abzusehen.

Mammakarzinom

Zu den Highlights des Kongresses gehören zweifelsfrei die neuen Therapiestrategien beim Triple-negativen Mammakarzinom, dem Subtyp des Mammakarzinoms mit der schlechtesten Prognose. Erste Daten stimmen optimistisch dahingehend, dass auch hier PD-1- bzw. PD-L1-Inhibitoren einen wesentlichen Fortschritt in der neoadjuvanten und palliativen Situation darstellen. In der Studie

IMpassion031 konnte durch die neoadjuvante Gabe von Atezolizumab die Rate an pathologischen Remissionen gesteigert werden. Und in der ASCENT-Studie erwies sich das neue Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Sacituzumab-Govitecan wirksamer als die Chemotherapie. Im Rahmen der SOLAR-1-Studie verbesserte die Gabe des PI3K-Inhibitors Alpelisib zusätzlich zur Hormontherapie bei Patientinnen mit einem fortgeschrittenen HR+ HER2- Mammakarzinom das Gesamtüberleben um ca. 8 Monate. Auch für Patienten mit einem HER2-negativen HR-positiven Mammakarzinom gibt es Fortschritte. Als adjuvantes Therapieprinzip konnte der CDK4/6-Inhibitor Abemaciclib zusätzlich zur Hormontherapie gegeben das Rezidivrisiko senken (monarchE-Studie).

Prostatakarzinom

Für Prostatakarzinom-Patienten mit genetischen Aberrationen im BRCA1-, BRCA2- oder ATM-Gen stellt die zielgerichtete Therapie mit PARP-Inhibitoren eine neue Behandlungsoption dar. In der PROfound-Studie zeigte sich ein Trend für eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch den Einsatz des PARP-Inhibitors Olaparib.

Ovarialkarzinom

Dass mehr nicht unbedingt mehr bringt, zeigen die Ergebnisse der ICON8-Studie. Wird bei Patientinnen mit einem Ovarialkarzinom die Chemotherapie wöchentlich statt alle drei Wochen appliziert, so verbessert dies nicht das Outcome.

Neuroendokrine Tumore

Fortschritte gibt es auch bei der Therapie der gastrointestinalen bzw. pankreatischen neuroendokrinen Tumore (NET). Nach den Ergebnissen der SANET-P-Studie gibt es eine Evidenz für eine Ef-

ektivität von Surufatinib, einen neuen TKI, nach einer Progression unter dem mTOR-Inhibitor Everolimus. Dagegen sind die ersten Ergebnisse mit einer Immuntherapie doch eher enttäuschend.

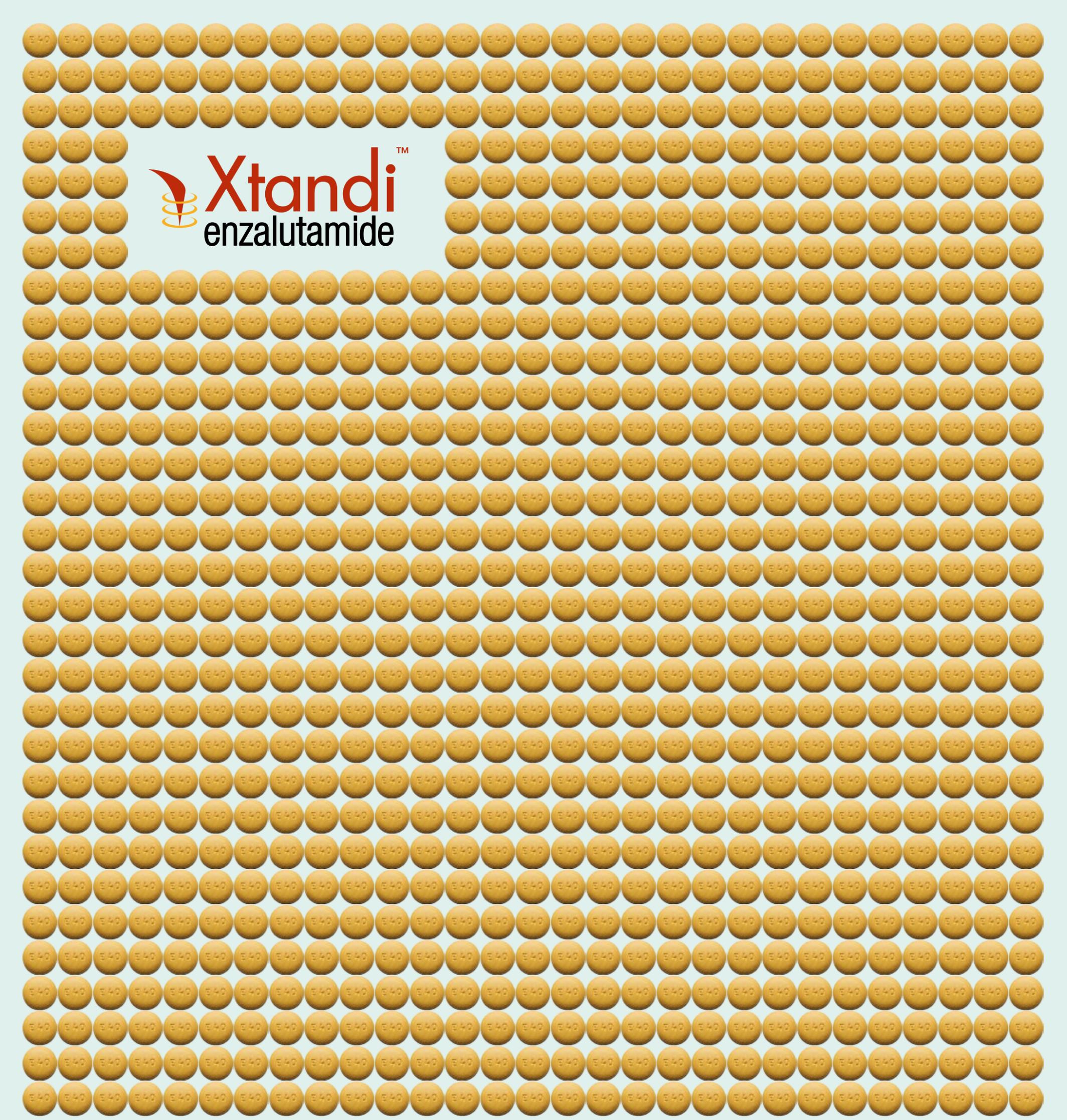
Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Beim NSCLC scheinen neue HER3-targeted Substanzen eine wirksame Option zu sein, wenn die konventionellen TKIs versagen. Die HER3-Überexpression ist oft mit einer TKI-Resistenz assoziiert. Und im direkten Vergleich mit Crizotinib verbessert der ALK-Tyrosinkinase-Inhibitor Lorlatinib das PFS beim ALK+ NSCLC, so das Ergebnis einer Interimsanalyse der CROWN-Studie. Die Ergebnisse neuer Studien zeigen, dass bei Patienten mit einem fortgeschrittenen EGFR-mutierten NSCLC mit einer MET exon 14-skipping-Mutation MET-Inhibitoren mit TKIs kombiniert werden können und solche Kombinationen eine vielversprechende neue Option darstellen (CHRYSALIS- und VISION-Studie). Dagegen bringt eine postoperative Strahlentherapie bei NSCLC-Patienten im Stadium II und III mit mediastinalem Lymphknotenbefall (pN2), die komplett reseziert wurden und eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, keinen Benefit. Und auch die Studienergebnisse bzgl. neoadjuvanter Immuntherapie sind enttäuschend.

Hepatozelluläres Karzinom

Bei Patienten mit einem primär nicht-resezierbaren HCC verlängert eine hepatische intraarterielle Chemotherapie (HAIC) plus einer Chemotherapie mit Oxaliplatin, Fluorouracil und Leukovorin (FOLFOX) im





**Xtandi**[™]
enzalutamide

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

 **astellas**

Vergleich mit der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) das Gesamtüberleben und erhöht die Rate an sekundären Resektionen.

Ösophagus- und Magenkarzinom

Im Rahmen der KEYNOTE-590-Studie wurde bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom in der First line-Therapie die Kombination Pembrolizumab plus Chemotherapie mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen. Dabei erwies sich die Kombination mit dem PD-1-Inhibitor als wirksamer. Und auch beim fortgeschrittenen Magenkar-

zinom war in der CheckMate 649-Studie die Kombination Nivolumab plus Chemotherapie in der First line der alleinigen Chemotherapie überlegen.

Nierenzellkarzinom

Im Rahmen der Phase-3-CheckMate 9ER-Studie wurden bei Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom die beiden Substanzen Nivolumab und Cabozantinib in der Erstlinientherapie mit Sunitinib verglichen. Beide Substanzen, Nivolumab und Cabozantinib, hatten sich in früheren Studien als Monotherapie im Rahmen einer Second line Therapie be-

währt. Das Ergebnis auf einen kurzen Nenner gebracht, lautet: Die Kombination erwies sich in der First line dem bisherigen Standard, nämlich Sunitinib, überlegen und zwar bezgl. PFS, OS und ORR.

Dieser kurze Überblick mag zeigen, mit welcher Dynamik die onkologische Forschung vorangetrieben wird. Wir wünschen Ihnen bei der Lektüre und der damit verbundenen Generierung des neuen Wissens viel Spass.

Viel Spass bei Lesen der spannenden Inputs!

Eleonore E. Droux, Verlegerin & Publizistische Leitung

ESMO IN THE ALPS, ZÜRICH



ESMO in the Alps versuchte mit einer Hybrid-Form die Vor- und Nachteile beider Ansätze zu verbinden. Eine kleinere Gruppe traf sich physisch, viele Kollegen konnten sich virtuell dazuschalten. So konnte die wichtige Diskussionskultur wieder einigermaßen implementiert werden. Was von all diesen neuen Ansätzen nach der Corona-Krise übrig bleibt, wird sich zeigen. Ich persönlich rechne aber nicht damit, dass Mammut-Kongresse wie ASCO oder ESMO vor 2022 wieder normal durchführbar sind. Ich wünsche Ihnen viel Spass bei der Lektüre dieser Kongresszeitung von «info@onkologie».

▼ Prof. Dr. med. Roger von Moos

Am ESMO in the Alps wurden **in 5 Themen-Sessionen Vorträge präsentiert und von Experten kommentiert.** Insgesamt sind 6 Studien als praxisändernd oder -unterstützend erwähnenswert, was als bedeutsam betrachtet wurde. Bei den gastrointestinalen Tumoren sind die Studie **Keynote 590** und **Checkmate 577** von besonderer Bedeutung. Die Immuncheckpoint-Blockade als Erstlinientherapie beim Gastroesophagus-Adenokarzinom könnte auf Grund der Resultate von Checkmate-649 zu einem Paradigmenwechsel in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Gastroesophagus-Adenokarzinoms führen. Beim Brustkrebs wird die Studie **ASCENT** mit Sacituzumab Govitecan (SG) praxisändernd sein. SG ist ein klassen-erstes Trop-2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, welches sich bei der Behandlung des TNBC als hochwirksam erwiesen hat. Bei Urogenitalkarzinomen ist die **PROfound**-Studie erwähnenswert. Sie ist die erste positive Phase-3-Studie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib bei mCRPC, die ihren primären Endpunkt beim BRCA1- und BRCA2-positiven mCRPC erreicht hat. Olaparib sollte deshalb beim mCRPC eingesetzt werden, war die erste Botschaft. Die zweite Botschaft auf Grund von PROfound war, dass die Durchführung

von Gen-Testung für BRCA1 und BRCA2 und möglicherweise auch für Pten empfohlen ist. Dies jedenfalls, wenn die Patienten kastrationsresistent werden. Die **LUNG-ART**-Studie zeigte, dass die postoperative Radiotherapie (PORT) beim vollständig resezierten NSCLC I11AN2 nicht mehr als Standard of Care empfohlen werden kann. Ferner war beim Lungen-Ca die **STIMULI**-Studie erwähnenswert.

Das Meeting ESMO in the Alps stellte einen perfekt gewählten Auszug aus den wichtigsten am ESMO 2020 präsentierten Studien dar. Es war sowohl als virtuelles als auch live stattfindendes Meeting ausgezeichnet organisiert, von den Chairmen hervorragend geleitet und von ausgewiesenen Experten kompetent diskutiert. Die folgenden Berichte sind eine Auswahl aus den am ESMO Congress 2020 in Madrid vorgestellten Studien und den Stellungnahmen, die am ESMO in the Alps besprochen wurden. Ein zweiter Teil zu ESMO in the Alps wird in der kommenden Ausgabe der Zeitschrift «info@onkologie» veröffentlicht werden.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen



Session Brust- und gynäkologische Tumoren

Erste Resultate von ASCENT

Ascent ist eine randomisierte Phase-3-Studie zu Sacituzumab Govitecan (SG) vs. Behandlung nach Wahl des Untersuchers bei Patienten mit vorher behandeltem metastatischem Triple Negativem Brustkrebs (TNBC). Sacituzumab Govitecan ist ein Klassenerstes Trop-2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC). Trop-2 ist bei allen Subtypen von Brustkrebs exprimiert und verbunden mit schlechter Prognose. SG unterscheidet sich von anderen ADCs: Der Antikörper ist hochspezifisch für Trop-2. Hohes Verhältnis von Medikament zu Antikörper (7.6:1). Internalisierung und enzymatische Spaltung durch die Tumorzelle ist für die Freisetzung von SN-38 aus dem Antikörper nicht notwendig. Hydrolyse der Verknüpfung setzt auch das SN-38 zytotoxisch extrazellulär in die Tumorumgebung und trägt so zu einem Begleiteffekt bei. SG erhielt eine beschleunigte Zulassung durch die FDA bei metastasierendem TNBC und eine Fast-track-Einstufung bei metastasierendem Urothelkarzinom. ASCENT, präsentiert von **Dr. Aditya Bardia**, Boston, ist die erste Phase-3-Studie mit Trop-2 gerichtetem Medikament-

Antikörper-Konjugat (Sacituzumab Govitecan) bei vorbehandeltem metastasierendem TNBC, welche eine signifikante Verbesserung gegenüber der Einzelmedikament-Chemotherapie zeigt. Das mediane PFS betrug 5.6 vs. 1.7 Monate (HR 0.41, p<0.0001), das mediane OS 12.1 vs. 6.7 Monate (HR 0.48, p<0.0001). Das ORR betrug 35% vs. 5%. ORR-, PFS- und OS-Nutzen bestand über alle Subgruppen. SG wurde gut vertragen mit einem beherrschbaren Sicherheitsprofil, das konsistent mit früheren Berichten war. Unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten, waren wenige (4.7%). Keine ernste kardiovaskuläre Toxizität, keine Grad >2 Neuropathie oder >3 interstitielle Lungenkrankheit, keine behandlungsbezogenen Todesfälle wurden berichtet. Die Resultate der randomisierten Phase-3-Studie bestätigen, dass SG als neuer Behandlungsstandard bei Patienten mit vorbehandeltem mTNBC in Betracht gezogen werden sollte. Laufende Studien evaluieren SG in früheren Behandlungslinien, inklusive neoadjuvantes und adjuvantes Setting in Kombination mit andern zielgerichteten Agentien und bei Patienten mit HR+MBC (Phase 3, TROPICS-02).

Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Reinhard Dummer, UniversitätsSpital Zürich



? Welche Resultate/Erkenntnisse am ESMO 2020 haben Sie überrascht? Positiv oder negativ?

Positiv überrascht war ich von der Wirksamkeit von anti-PD1 Antikörpern (Pembrolizumab) bei seltenen Hauttumoren. Es wurden sehr spannende Daten zur Wirksamkeit von Pembrolizumab beim klassischen Kaposi-Sarkom vorgestellt. Nach der Entscheidung, Interferone vom Markt zurück zu ziehen, haben diese Patienten sehr wenige sinnvolle Behandlungsoptionen. Mit anti-PD1 Antikörpern haben wir jetzt eine vielversprechende Alternative. Ich hoffe, dass dieses Medikament

für die Indikation bald zugelassen wird. Positiv waren auch die Ergebnisse zum Einsatz von Cemiplimab bei Patienten mit Basalzellkarzinomen die nicht mehr mit Hedgehog-Inhibitoren behandelt werden können.

Enttäuscht hat mich das Ergebnis der COMBI-I Studie. Ich hätte erwartet, dass die Behandlung mit Spartalizumab Dabrafenib Trametinib wesentlich mehr Vorteile bringt.

? Welche Probleme hat die Sars-CoV2 Pandemie für ihre persönliche Arbeit als Onkologe mit den Patienten gebracht?

Wir haben an unserer Klinik proaktiv Patienten und Mitarbeiter getestet und konnten so in einer COVID freien Umgebung arbeiten. Ich spüre vor allem sehr grosse Verunsicherung von Seiten der Patienten. Viele Patienten haben Angst in die Klinik zu kommen.

? Welche Erkenntnisse haben für Ihre tägliche Praxis eine grosse Bedeutung?

Siehe die ersten beiden Punkte Antwort 1.

? Welches sind Bereiche mit noch grösstem Forschungsbedarf?

Bei den Melanomen sind es sicherlich die Aderhautmelanome. Hier müssen wir verstehen lernen warum sie weder mit Immuntherapie noch mit zielgerichteten Thera-

pien beeinflussbar sind. Wichtig wäre auch ein besseres Verständnis zu den kutanen Lymphomen insbesondere den primär kutanen B-Zelllymphomen.

? Gibt es Fortschritte bei der Identifizierung von Biomarkern, die als Prädiktoren für das Ansprechen der Immuntherapie eine ausreichende Zuverlässigkeit garantieren?

In der Zwischenzeit haben wir doch sehr verlässliche Biomarker. Ich denke, dass eine Kombination aus Tumor Mutational Burden und Interferon Gamma Expressionsprofil bereits sehr viel zum Ausgang einer Immuntherapie aber auch einer zielgerichteten Behandlung sagen kann. Im Bereich von Forschungsprojekten können wir diese Untersuchungen schon durchführen. Für Routineanwendungen stehen diese Untersuchungen leider noch nicht zur Verfügung. Wenn wir in diesem Bereich vorankommen möchten, müssen möglichst viele Patienten am Zentrum behandelt werden, wo über entsprechendes Biobanking die Proben eingesammelt werden und in Kooperation mit Grundlageninstituten entsprechende Untersuchungen laufen. In Zürich ist das ein grosses interdisziplinäres Projekt (Tumorprofiler).

? Wie sehen Sie die Schweiz als Forschungsplatz am ESMO repräsentiert?

Ich bin hier etwas zwiesgespalten. In einigen Bereichen ist die Schweiz gut vertreten. In anderen Bereichen gar nicht. Insgesamt bin ich der Meinung: die klinische Forschung in der Schweiz entspricht nicht dem wissenschaftlichen Potential des Landes.

? Ihre Highlights am diesjährigen virtuellen ESMO resp. ESMO in the Alps

Anti-PD1 Therapie bei Kaposi-Sarkom und bei therapieresistenten Basalzellkarzinom.

▼ Eleonore E. Droux



Stellungnahme der Experten

Die Studie wird als wichtiger Schritt in der Therapie des TNBC betrachtet. Das Medikament ist aktiv auch in späteren Therapielinien. Es ist aber vorläufig nur in den USA erhältlich. Ein Rückschlag ist die Toxizität des Medikaments. Ein Grossteil der Patientinnen leidet unter Alopezia bei dieser Therapie, was die Lebensqualität vermindert. Es gibt auch Probleme mit der Diarrhoe. Die Abbruchrate ist aber nur 5 %, was darauf hindeutet, dass die Nebenwirkungen beherrschbar und für die Patientinnen tolerabel sind.

Primäre Resultate von IMpassion 131, einer doppelblinden Placebo-kontrollierten randomisierten Phase-3-Studie zu Erstlinientherapie mit Paclitaxel + Atezolizumab bei nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenem /metastatischem Triple-negativem Brustkrebs (TNBC)

Rationale für IMpassion131 und Status der Immuntherapie bei TNBC: TNBC ist eine heterogene Krankheit mit hohem ungelöstem Bedarf. Einige TNBC-Tumoren haben Immunitätsinfiltrate und hohe PD-L1-Expression, die die Begründung für eine Immuntherapie bei TNBC liefern. IMpassion 130 etablierte den monoklonalen Anti-PD-L1-Antikörper Atezolizumab als neuen Behandlungsstandard bei PD-L1-positivem metastasiertem TNBC. Die Kombination von Atezolizumab mit nab-Paclitaxel als Erstlinientherapie zeigte ein signifikant verbessertes PFS und einen klinisch bedeutsamen OS-Effekt bei PD-L1-positivem metastasierendem TNBC. Bei den nachfolgenden Trials bei metastasiertem TNBC wurden verschiedene Immuntherapeutika, alternative Chemotherapeutika als Grundlage und zusätzliche Patientenpopulationen untersucht. IMpassion 131, präsentiert von **Dr. Giampaolo Bianchini**, Milano, untersuchte Atezolizumab in Kombination mit der Erstlinienbehandlung mit Paclitaxel. Das primäre Ziel wurde nicht erreicht. Die Zugabe von Atezolizumab zu Paclitaxel verbesserte das PFS nicht signifikant bei Patienten mit PD-L1 positivem metastasierendem TNBC. Es gab auch keine Evidenz für einen OS-Nutzen (sekundärer Endpunkt) durch die Zugabe von Atezolizumab zu Paclitaxel. Das Sicherheitsprofil der Kombination war konsistent mit den bekannten Effekten der einzelnen Studienmedikamente. Potentielle Gründe für den Kontrast zum mit IMpassion 130 (Atezolizumab plus nab-Paclitaxel) beobachteten Nutzen benötigen weitere Erforschung.

Immuntherapie bei Brustkrebs

Take Home Messages zu ICI-Monotherapie bei Brustkrebs: bescheidene Aktivität. PD-L1-Status ist wichtig. Die Therapielinie ist wichtig (bis zu 24% RR in der 1st Line). Wie kann man sich verbessern?



Atezolizumab Studien:	
IMpassion 130	130 IMpassion 131
Nab Paclitaxel ± Atezolizumab	Paclitaxel±Atezolizumab
Vorgestellt 2018, FDA beschleunigt	Erste Präsentation des PFS
2019 zugelassen	
Finale OS Präsentation	
Beide 1st Line TNBC Focus in PD-L1 Subgruppe	

Warum unterscheiden sich die Resultate von IMpassion 130 und 131? Chemotherapie-Partner? Paclitaxel und Steroid-Prämedikation, Studienpopulation? Zufall?

Zusammenfassende Gedanken zur Erstlinienbehandlung von PD-L1 pos. mTNBC

Atezolizumab plus nab Paclitaxel ist erste Wahl, basierend auf PFS- und OS-Vorteil. Die Zugabe von Atezolizumab zu Paclitaxel verbesserte PFS und OS nicht. Die Gründe dafür sind noch unbestimmt. Pembrolizumab plus «Chemotherapie» erreichte den primären PFS-Endpunkt mit gleicher HR wie Atezolizumab. OS ist ausstehend. Taxan scheint Gemcitabin/Carboplatin zu übertreffen und würde angesichts von IMpassion131 eine Partnerschaft mit nab Paclitaxel eingehen.

Keynote-355: Randomisierte, doppelblinde, Phase-3-Studie mit Pembrolizumab + Chemotherapie vs Placebo + Chemotherapie bei vorher unbehandeltem lokal rezidivierendem inoperablem oder metastatischem TNBC

Die Pembrolizumab-Monotherapie zeigte bei Patienten mit metastasiertem TNBC in KEYNOTE-012, -086 und -119 eine vielversprechende Antitumoraktivität und überschaubare Sicherheit. KEYNOTE-355, eine globale Phase-3-Studie, die von **Dr. Javier Castan**, Madrid, präsentiert wurde, verglich Pembro + Chemotherapie vs. Placebo + Chemotherapie bei zuvor unbehandeltem lokal rezidivierendem inoperablem oder metastasierendem TNBC.

Pembrolizumab in Kombination mit mehreren Chemopartnern zeigte eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bei Patientinnen mit zuvor unbehandeltem lokal rezidivierendem inoperablem oder metastasierendem TNBC, deren Tumoren PD-L1 exprimierten (CPS ≥10). Pembro + Chemo wurde im Allgemeinen gut vertragen, ohne dass neue Sicherheitsbedenken auftraten.



PALLAS: Palbociclib und endokrine Therapie bei HR+, HER2- frühem Brustkrebs

PALLAS ist eine randomisierte Phase-3-Studie mit adjuvantem Palbociclib, kombiniert mit Endokriner Therapie vs. Endokrine Therapie allein bei HR+ HER2- frühem Brustkrebs.

Der Kontrollverlust des Zellzyklus ist ein Kennzeichen von HR+ Brustkrebs. Zyklus abhängige Kinasen und 6 (CDK4/6) Inhibitoren können die Kontrolle durch G1 Arrest wiederherstellen. CDK4/6 Inhibitor mit endokriner Therapie verlängert das progressionsfreie und das Gesamtüberleben im Erstlinien- und Vorbe-

handlungssetting bei metastatischem HR+ HER2- Brustkrebs mit einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil. Basierend auf der Aktivität von CDK4/6-Inhibitoren bei metastatischem Brustkrebs wurde die Phase-3 PALbociclib coLI. Adjuvant Study (PALLAS) entwickelt um festzustellen, ob die Zugabe von Palbociclib zu adjuvanter endokriner Therapie die Outcomes bei Patientinnen mit HR+ HER2- frühem Brustkrebs verbessert, wie **Dr. Erica L. Mayer**, Boston, erklärte.

In dieser initialen Analyse von PALLAS bei 67% der erwarteten Ereignisse verlängerte die Zugabe von Palbociclib zu adjuvanter endokriner Therapie iDFS im Vergleich zu endokriner Therapie allein bei Patienten mit HR+HER2- Brustkrebs im Stadium II-III. Analysen der klinisch pathologischen Subgruppen inklusive einer klinischen Hochrisikogruppe identifizierten keine Population, die einen Nutzen durch adjuvantes Palbociclib erfährt, allerdings limitiert durch eine kleine Anzahl Ereignisse. PALLAS repräsentiert eine wichtige globale Zusammenarbeit zwischen Wissenschaft, allgemeiner Praxis und Industrie, die das gewünschte Einschlussziel schnell erreichte, um eine wichtige Frage im Brustkrebsmanagement zu beantworten.

Der Nutzen, der im metastatischen Setting mit Palbociclib gesehen wurde, übertrug sich nicht im früheren Adjuvant-Setting. Mehrere potenzielle Möglichkeiten werden derzeit aktiv untersucht. Die Langzeitbeobachtung, die für eine umfassende Untersuchung der Ergebnisse bei HR+ Luminalbrustkrebs unerlässlich ist, wird für die PALLAS-Patientenpopulation fortgesetzt. Laufende Untersuchung im TRANS-PALLAS translationalen und klinischen Wissenschaftsprogramm mit beinahe 6000 Tumorböcken und Zehntausenden von Blutproben werden sowohl das Verständnis für die CDK4/8 Inhibition als auch das zeitgemässe Management von HR+/HER2- Brustkrebs verbessern.

Trotzdem stellt die Studie eine grosse Enttäuschung dar, wie **Prof. Ruhstaller** bemerkte. Viele Schweizer Zentren haben an der Studie teilgenommen. Er schlägt vor, direkt zur nächsten Studie in ähnlichem Rahmen, aber mit einem anderen Medikament, überzugehen.

Abemaciclib kombiniert mit endokriner Therapie für die adjuvante Behandlung von HR+, HER2-, nodal positivem, Hochrisiko-, frühem Brustkrebs (monarchE)

Viele Patienten mit HR+, HER2- frühem Brustkrebs werden mit Standardtherapien kein Rezidiv erleben. Bei 20 % kann es in den ersten 10 Tagen zu einem Rezidiv/Fernrezidiv kommen. Das Risiko für ein Rezidiv ist höher bei denjenigen mit hohem Risiko, klinischen und/oder pathologischen Merkmalen, vor allem während der ersten Jahre bei adjuvanter endokriner Therapie. Neue Behandlungen sind zur Prävention eines frühen Rezidivs und Fernmetastasen notwendig. Abemaciclib, ein oraler, kontinuierlich dosierter CDK4/8 Inhibitor ist bei HR+, HER2- fortgeschrittenem Brustkrebs in Kombination mit endokriner Therapie zugelassen. In Kombination mit Fulvestrant war das OS signifikant verbessert.

Basierend auf Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten im metastatischen Setting wurde Abemaciclib mit endokriner Therapie im adjuvanten Setting untersucht. Abemaciclib kombiniert mit endokriner Therapie zeigte eine signifikante Verbesserung bei IDFS-Patienten mit Hochrisiko-, HR+, HER2- frühem Brustkrebs: HR =0.7447 (0.598-0.932; p=0.0096). Eine absolute Verbesserung um 3.5% in den 2-Jahres-IDFS-Raten wurde bei 92.2% vs. 88.7% beobachtet. Es gab einen konsistenten Behandlungsnutzen bei allen präspezifizierten Subgruppen. Die Ergebnisse weisen auf die Prävention eines frühen Rezidivs und eine Verringerung des Risikos eines Fernrezidivs (metastatische Erkrankung) um klinisch sinnvolle 28,3% hin, wie **Dr. Stephen R.D. Johnston**, London, feststellte. Die stärkste Reduktion der Fernmetastasierung war in Leber und Knochen.

Die Sicherheit war konsistent mit dem bekannten Profil von Abemaciclib. Diarrhoe war beherrschbar mit anti-Diarrhoe-Medikation und Dosisreduktion. Es gab signifikante Reduktionen bei Arthralgien und Hitzewallungen bei der Zugabe von Abemaciclib zur endokrinen Therapie.

Abemaciclib ist der erste CDK4/6-Inhibitor, der bei Kombination mit endokriner Therapie eine signifikante Verbesserung des IDFS im Vergleich zu endokriner Therapie allein bei Patientinnen mit HR+, HER2- und Hochrisiko frühem Brustkrebs gezeigt hat.

Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Ulrich Güller, Thun



? Welche Resultate/Erkenntnisse am ESMO 2020 haben Sie überrascht? Positiv oder negativ?

Eine erfreuliche Überraschung waren zweifelsohne die Daten des Checkmate-649 Trials. In dieser prospektiv randomisierten Studie wurden Patienten mit HER2-negativem, metastasiertem Adenokarzinom des Magens, des gastro-ösophagealen Überganges wie auch des distalen Oesophagus eingeschlossen. Die Patienten wurden zu einer Standard Erstlinien Chemotherapie (FOLFOX/CAPOX) versus Chemotherapie plus Nivolumab randomisiert. Die Co-primären Endpunkte waren das progressionsfreie und Gesamtüberleben. In dieser Studie waren im experimentellen Arm beide primären Endpunkte statistisch signifikant besser. Der Benefit bezüglich des medianen Gesamtüberlebens war besonders relevant in der a priori definierten Subgruppe von Patienten mit einem combined positive score (CPS) von 5 oder mehr (14.4 vs 11.1 Monate). Somit ist in der CPS-high Subgruppe Chemotherapie plus Nivolumab ein neuer Standard bei diesen Patienten. Positiv überrascht haben mich ebenfalls die Daten des randomisierten Phase III ASCENT Trials: in dieser Studie wurden stark vorbehandelte Patientinnen mit metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom 1: 1 randomisiert zu Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Onkologen versus Sacituzumab Govitecan (SG). Das SG ist ein Antikörper-Chemotherapie Konjugat, welches gegen Trop-2 gerichtet ist. In dieser randomisierten Studie mit über 500 Patientinnen fanden sich im SG Arm eine statistisch signifikante und klinische sehr relevante Verbesserung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens. Das mediane Gesamtüberleben war in der SG Gruppe mit 12.1 vs 6.7 Monate fast doppelt so lang, die hazard ratio betrug 0.48. Die Ansprechrate war mit 35% im Vergleich zum Standard Arm (5%) erstaunlich hoch. Bei ordentlich guter Verträglichkeit ist das SG zweifelsohne die neue Standardtherapie bei stark vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem, triple-negativem Mammakarzinom.

? Welche Erkenntnisse haben für Ihre tägliche Praxis eine grosse Bedeutung?

Nebst der obgenannten Trials ist zweifelsohne die PROFOUND-Studie hervorzuheben bei Patienten mit metastasiertem, hormonrefraktärem Prostatakarzinom (mHRPC) und einer Mutation im DNA-Reparatur-Mechanismus durch homologe Rekombination (HRR) – z. B. BRCA1/2 oder ATM. Alle Patienten waren zuvor progredient unter Abirateron (ABI) und/oder Enzalutamid (ENZA); ca. zwei Drittel der Patienten waren ausserdem mit einem Taxan, meist Docetaxel, vorbehandelt. In der Studie wurden die Patienten 2: 1 zu Olaparib oder einer Behandlung mit ABI oder ENZA (je nach Wahl des Arztes und Vortherapie) randomisiert. In der Kohorte mit BRCA 1/2 und ATM Mutation (Kohorte A) zeigte sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens mit 19.1 versus 14.7 Monaten, und dies trotz eines Cross-overs von über 80%! Der Vergleich ist also nicht «Olaparib versus no Olaparib» sondern vielmehr «early versus late Olaparib»!

? Was bedeutet dieses Studienresultat für die Praxis? Soll man Patienten mit mHRPC auf BRCA1/2-Mutationen testen – und falls ja, wann?

Ja, es ist wichtig, an diese Mutationsanalysen zu denken. An der letzten Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) in Basel sprachen sich 90% der Experten dafür aus, die Patienten zu testen. Diskutiert wurde ebenfalls der richtige Zeitpunkt: Eine Mehrzahl (52% des Experten-Panels) votierte dafür, gleich bei Diagnosestellung des metastasierten Prostatakarzinoms zu testen, die anderen waren der Meinung, erst nach der ersten Linie, weitere plädierten für eine Testung nach Ausschöpfen aller Standardtherapien. Ich bin der Ansicht, man sollte diese Analysen lieber früher als später durchführen, denn immerhin finden sich bei ca. 15 - 20% aller Patienten eine solche Mutation, und diese können u. U. von einem PARP-Inhibitor profitieren.

? Welches sind Bereiche mit noch grösstem Forschungsbedarf?

Im GI-Bereich sicherlich das Pankreaskarzinom. Der am ESMO 2020 präsentierte Canadian Cancer Trials Group PA.7 ist ein weiteres von mehreren Dutzend Beispielen einer negativen randomisierten Studie bei Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom. In diesem Trial wurden Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom zu einer Standard-Erstlinien Chemotherapie mit Gemcitabine/nab-paclitaxel versus einer Immuno-Chemotherapie mit zusätzlich Durvalumab/Tremelimumab randomisiert. Die Hypothese war, dass die zusätzliche duale Checkpoint-Inhibitor Blockade das Gesamtüberleben verbessern würde. Leider fanden sich keine signifikanten Unterschiede, weder beim Gesamtüberleben, noch beim progressions-freien Überleben oder bei der Ansprechrate. Das Pankreasadenokarzinom gilt als «immunological desert» und Checkpoint Inhibitoren sind schlicht nicht wirksam.

? Gibt es Fortschritte bei der Identifizierung von Biomarkern, die als Prädiktoren für das Ansprechen der Immuntherapie eine ausreichende Zuverlässigkeit garantieren?

Uns fehlen nach wie vor gute, prädiktive Marker für Checkpoint Inhibitoren. Der einzige, wirklich verlässliche Marker im Bereiche der gastrointestinalen Malignome ist die fehlende MMR-Proteinexpression, resp. Mikrosatelliteninstabilität (MSI-high). Diese Erkenntnis hat im 2020 auch zu einem Paradigmenwechsel geführt mit Pembrolizumab als neue Standard-Frontlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom und MMR-Defizienz/MSI-high (Keynote-177 Studie) und in derselben Situation beim metastasierten Magenkarzinom (Subgruppen-Analyse der Keynote 062-Studie). Wie bei diesem ESMO und speziell in der Checkmate-649 Studie gezeigt, haben Patienten mit hohem CPS einen grösseren Benefit von Checkpoint Inhibitoren. Nichtsdestotrotz stecken wir im Verständnis der prädiktiven Markern bei den gastrointestinalen Malignomen in den Kinderschuhen. Die Identifikation neuer und verlässlicher Prädiktoren für die Wirksamkeit von Checkpoint Inhibitoren ist von kardinaler Bedeutung.

▼ Eleonore E. Droux

Kommentar von Prof. G.W. Sledge

Die beiden Studien wurden von Prof. George W. Sledge, Stanford, diskutiert. Er zitierte aus der Publikation der Early Breast Cancer Trialists' Collaboration Group «5 Jahre mit einem Aromatase Inhibitor reduziert das 10 Jahresmortalität um etwa 15% verglichen mit 5 Jahres Tamoxifen, also etwa 40% (proportional) verglichen mit keiner endokriner Therapie.»

Das Wachstum des Hormonrezeptor positiven Mammakarzinoms hängt von Cyclin D1 ab, einem direkten Transkriptionsziel des endokrinen Rezeptors. Cyclin D1 aktiviert die CDK 4 und 6, was zum G1-S Phasenübergang und zum Eintritt in den Zellzyklus führt. Resistenz gegen endokrine Therapie ist mit einer anhaltenden Abhängigkeit von Cyclin D1 und CDK 4/6 verbunden. CDK 4/6-Inhibition ist heute ein regulärer Teil der klinischen Praxis. CDK 4/6 Inhibitoren verbessern Ansprechraten und PFS. Es wurden Verbesserungen sowohl bei Aromatase-Inhibitor-sensitivem als auch bei Aromatase-Inhibitor-resistenten Tumoren gesehen. Neue Daten (Monarch 2, Monaleesa 3) deuten auch auf ein verbessertes OS hin. Es gibt dabei keine Evidenz, dass ein Medikament besser ist als das andere. Darauf basierend wurden Studien mit allen kommerziell erhältlichen CDK4/6 Inhibitoren durchgeführt. Das führt zu Monarch E, mit folgenden Spitzenresultaten: median 15.5 Monate Follow-up, nur 12.5% schlossen die Dauer von 2 Jahren ab. Es gab keine neuartigen Toxizitäten, aber Abemaciclib war toxischer. Es wurden ein signifikantes IDFS von 92.2 vs. 88.7% (3.5% absolute Differenz, HR 0.747, p= 0.0096) und ein signifikantes DRFS von 93.6 vs. 90.3% (absolute Differenz 3.3%, HR 0.717, p=0.0085) festgestellt. Es gab keinen Subgruppen-spezifischen Behandlungs-Effekt. Die Studie ist unfertig bezüglich OS.

Warum unterscheiden sich PALLAS und MonarchE?

Es gibt 3 wichtigste Gründe warum eine Studie scheitern kann: Die Hypothese ist falsch, falsches Studiendesign, falsches Medikament.

- ▶ Studiendesign: Monarch gewichtete nach höherem Rezidivrisiko: N2/3: 37% in PALLAS vs. 59% in Monarch E. Alle N1 Patientinnen in Monarch hatten zusätzliche Hochrisiko-Faktoren.
- ▶ Medikamentenunterschiede: fortlaufende vs. Intermittierende Therapie. Verschiedene Effekte auf CDK 4/6, mehr Studienabbrüche in PALLAS? (42.2% vs. 16.6% Unbekanntes und künftige Ausrichtungen:

Welches wird die letztendliche Zunahme in IDFS/DRFS sein? Wird ein verbessertes DFS zu einem verbesserten OS führen? Wird die CDK4/6-Inhibition spätes Rezidiv reduzieren? Langzeit-Toxizität? Optimale Dauer der Therapie? Wer profitiert?, Können wir die Resistenz überwinden? Adjuvantes Ribociclib (NATALEE-Trio-Studie? Können wir die finanzielle Toxizität überwinden?)

Die Schlussfolgerungen von Prof. Sledge waren:

Die adjuvante CDK4/6-Hemmung mit Abemaciclib verbessert signifikant das invasive krankheitsfreie und Fernmetastasen-freie Überleben bei hochgradig riskantem ER-positivem/HER2-negativem Brustkrebs im Frühstadium. Dies ist die erste Verbesserung gegenüber der Aromataseinhibitor-Therapie im adjuvanten Setting. Wir warten auf reifere Daten, insbesondere im Hinblick auf OS. Die Entscheidung für eine adjuvante Therapie mit CDK4/6-Hemmern ist komplexer als eine einfache Durchsicht der IDFS- und DRFS-Daten. Die Toxizität (sowohl medizinisch als auch finanziell) muss gegen den Nutzen abgewogen werden.

OS-Resultate von SOLAR-1, einer Phase-3-Studie mit Alpelisib + Fulvestrant bei HR+, HER2- fortgeschrittenem Brustkrebs

Alpelisib ist wirksam bei Patientinnen mit PIK3CA-mutiertem HR+, HER2- fortgeschrittenem Brustkrebs. Ungefähr 40% dieser Patientinnen weisen Mutationen im PIK3CA-Gen auf. Mutationen im PIK3CA-Gen, welches für die α -Untereinheit von PI3K kodiert, sind mit schlechter Prognose assoziiert, einschliesslich vermindertem Überleben bei HR+, HER2-fortgeschrittenem Brustkrebs. Alpelisib ist ein α -selektiver Inhibitor von PI3K, der in Kombination mit Fulvestrant Wirksamkeit mit beherrschbaren unerwünschten Wirkungen in der von **Prof. Fabrice André, Villejuif**, präsentierten Phase-3 SOLAR-1 Studie bei Patientinnen mit PIK3CA-mutiertem HR+, HER2- fortgeschrittenem Brustkrebs gezeigt hat. SOLAR-1 erreichte den primären Endpunkt: eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS wurde für Alpelisib plus Fulvestrant gegenüber Placebo plus Fulvestrant bei Patientinnen mit PIK3CA-mutierter Krankheit beobachtet. Das mediane PFS betrug 11.0 Monate gegenüber 5.7 Monaten (HR=0.65; 0.50-0.85, einseitiges P=0.00065). Beim medianen OS wurde mit Alpelisib + Fulvestrant im Vergleich zu Placebo + Fulvestrant bei Patientinnen mit HR+, HER2-, PIK3CA-mutiertem fortgeschrittenem Brustkrebs beobachtet (OS HR 0.86; 0.84-1.15), obschon die Analyse die präspezifizierte O'Brien-Fleming-Grenze nicht überschritten hat. Die Subgruppenanalysen legen eine OS-Verbesserung mit der Zugabe von Alpelisib zu Fulvestrant bei Patientinnen mit Leber- oder Lungen-Metastasen und solchen mit mutiertem PIK3CA in der cDNA nahe. Die Zugabe von Alpelisib zu Fulvestrant verzögerte zudem die Zeit bis zur ersten Chemotherapie. Die statistisch signifikante Verlängerung des PFS, die in SOLAR-1 beobachtet wurde, wird durch eine numerische Zunahme im OS unterstützt.

Stellungnahme der Experten

Das Medikament weist relevante Toxizitäten auf. Es müsste ein OS-Nutzen gesehen werden, was zwar kaum angezweifelt wird. Die Studie war indessen nicht für diesen Endpunkt gepowert. Zudem müsste gelernt werden, wie mit den Nebenwirkungen umzugehen ist. Die Hyperglykämie kann durch frühe Gabe von Metformin in Schach gehalten werden.

Eine randomisierte doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-2-Studie mit Palbociclib kombiniert mit Letrozol bei Patientinnen mit Oestrogenrezeptor-positivem fortgeschrittenem, rezidivierendem Endometriumkarzinom. ENGOT-EN3/NSGO-PALEO

Die Ausrichtung auf Zellzyklus-Kontrollpunkte ist eine zunehmend genutzte Behandlungsmethode. Cyclin A (ein CDK) ist am Übergang von G1 zu S und von G2 zu M beteiligt. Seine Aktivität kann durch Palbociclib, einem selektiven Inhibitor von CDK 4 und 6, inhibiert werden.

Bei ER+ Brustkrebs ist die Kombination von Palbociclib + Letrozol vs Letrozol allein überlegen. Endometriummadenokarzinome sind hormonabhängig; die endokrine Behandlung mit einem Aromatase-Inhibitor ist gut etabliert.

ENGOT-EN3/NSGO-PALEO ist die erste globale randomisierte Studie zur Evaluation der Wirksamkeit eines CDK4/6-Inhibitors in Kombination mit einem Aromataseinhibitor bei Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem ER+ Endometriumkarzinom. Sie wurde von **Dr. Mansoor R. Mirza**, Kopenhagen, präsentiert. Im Vergleich zu Placebo + Letrozol zeigte die Kombination von Palbociclib + Letrozol eine klinisch bedeutsame Verbesserung im PFS. Die Toxizität der Therapiekombination von Palbociclib + Letro-

zol war beherrschbar; die meisten Patientinnen verblieben auf der Behandlung bis zur Krankheitsprogression. Unter der Kombinationstherapie wurden keine nachhaltigen Auswirkungen auf die Lebensqualität beobachtet. Diese Resultate verdienen eine Phase-3-Validierungsstudie.

Stellungnahme der Experten

Die Studie ist zwar klein, aber sie zeigt eine eindruckliche PFS-Verbesserung, so dass das Medikament wahrscheinlich schon vor einer Phase-3-Studie eingesetzt werden wird. Es fragt sich, ob Letrozol der richtige Komparator war oder ob Progesteron vielleicht besser gewesen wäre. Es wird indessen argumentiert, dass Letrozol mittlerweile die gebräuchliche Therapie darstellt und deshalb als Komparator richtig gewählt wurde.

Primäre Resultate der IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten Phase-3-Studie einer Bevacizumab enthaltenden Therapie ± Atezolizumab bei neu diagnostiziertem Stadium-III/IV-Ovarialkarzinom

Atezolizumab, welches gegen PD-L1 gerichtet ist, hat bei verschiedenen Krebsarten Wirksamkeit gezeigt. Die PD-L1-Expression auf Immunzellen ist mit einer grösseren Atezolizumab-Wirkung bei einigen Tumoren assoziiert. Platin-Taxan-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ist ein etabliertes Frontlinienregime bei Ovarialkarzinom (GOG 0218, ICON). Die Blockierung von Tumor-assoziiertem VEGF kann die T-Zellinfiltration in das Tumorbett fördern und die anti-Tumor-Immunantwort verstärken, was die Rationale zur Kombination von Atezolizumab mit dem anti-angiogenen Medikament Bevacizumab darstellt. Die Kombination anti-angiogener Ansätze mit einer PD-1/PD-L1 Blockade hat klare anti-Tumorwirksamkeit bei metastatischem NSCLC, nicht resezierbarem Leberzellkarzinom und fortgeschrittenem Endometriumkarzinom gezeigt.

IMagyn050/GOG 3015/ENGOT-OV39 ist eine globale randomisierte Phase-3-Studie, die zur Untersuchung der Behandlungswirkung bei PD-L1 + Ovarialkarzinom durchgeführt wurde. Sie wurde durch **Prof. Kathleen Moore**, Oklahoma, vorgestellt.

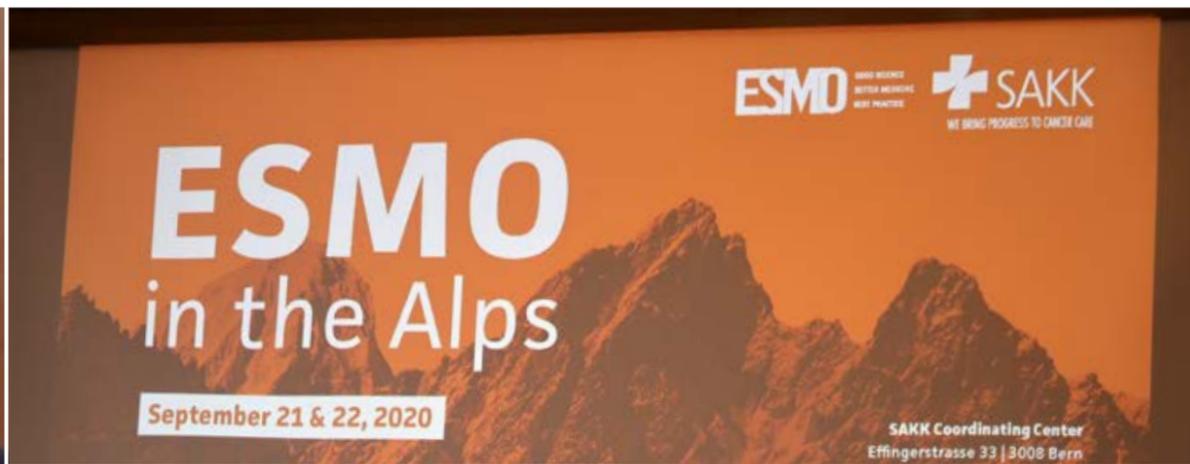
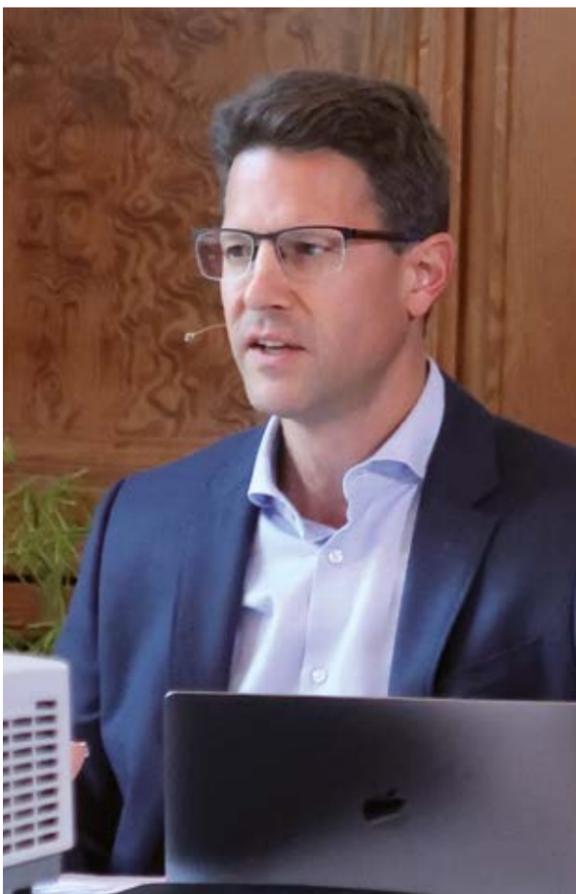
Die Zugabe von Atezolizumab zu einer Chemotherapie + Bevacizumab Grundtherapie verbesserte das PFS gegenüber Chemotherapie + Bevacizumab allein nicht signifikant in den ITT oder PD-L1+ (IC $\geq 1\%$) Populationen. ITT-Population: HR = 0.92 (0.79-1.07), medianes PFS 19.5 vs. 18.4 Monate. PD-L1 Population: HR 0.80 (0.65-0.99), medianes PFS 20.8 vs 18.5 Monate. Exploratorische PFS-Analysen in der PD-L1 IC $\geq 5\%$ Subgruppe zeigten einen Trend, der Atezolizumab favorisierte.

Die erste Interims-OS-Analyse zeigte keinen signifikanten OS-Nutzen durch die Zugabe von Atezolizumab zur Chemotherapie + Bevacizumab. Die finalen OS-Resultate werden in 2023 erwartet.

Die Sicherheit von Atezolizumab in Kombination mit Chemotherapie war konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil der individuellen Medikamente und ihrer Kombination.

Stellungnahme der Experten

Ein wesentlicher Nachteil der Studie ist die mangelnde Stratifizierung für BRCA und HRD. BRCA-Patientinnen sind für diesen Ansatz wesentlich anfälliger. Die Studie wird als Hypothese-generierend beurteilt. Es ist eine SAKK-Studie mit Bevacizumab und Atezolizumab zur weiteren Untersuchung bei Ovarialkarzinom.



Interview

Im Gespräch mit PD Dr. med. Richard Cathomas, Chur



? Welche Resultate/Erkenntnisse am ESMO 2020 haben Sie überrascht? Positiv oder negativ?

Insgesamt hat mich dieses Jahr am ESMO erneut die Fülle an neuen Resultaten aus grossen Studien in fast allen Bereichen der Onkologie überrascht. Mittlerweile werden am ESMO fast mehr Phase 3 Studien vorgestellt als am ASCO und der Kongress ist enorm aktuell und gut organisiert – auch virtuell. Hier darf den Organisatoren der ESMO ein sehr grosses Lob ausgesprochen werden. Eine negative Tendenz ist die zunehmende Unart, dass Studien früh (oder zu früh) gezeigt werden,

bevor die relevanten Endpunkte erreicht sind. Dies mag kurzfristig für die Industrie interessant sein, ist aber weder für uns Onkologen noch für die Patienten hilfreich sondern verwirrend und führt nicht selten auch zu falschen voreiligen Schlüssen.

? Welche Probleme hat die Sars-CoV2 Pandemie für ihre persönliche Arbeit als Onkologe mit den Patienten gebracht?

Der Alltag in der Klinik hat sich mit Covid im Verlaufe der vergangenen Monate immer wieder geändert. Bei uns standen bei den Patienten anfänglich wie wohl überall Angst und Unsicherheit im Vordergrund. Mittlerweile scheinen sich die Meisten damit arrangiert zu haben wobei die Einschränkungen bei den Spitalbesuchen (Besucherregelungen, Maskenpflicht) von den Patienten vermehrt kritisch aufgenommen werden. Für die Mitarbeiter und Teams hat die Pandemie zunehmend negativen Einfluss auf die Zusammenarbeit und die Weiterbildung. Mir persönlich fehlt am meisten, dass ich beim Gespräch mit dem Patienten dessen Gesicht nicht sehen kann, was die Kommunikation und die optimale Begleitung immer wieder erschwert.

? Welche Erkenntnisse haben für Ihre tägliche Praxis eine grosse Bedeutung?

Beim metastasierten Blasenkarzinom ist meines Erachtens mit den beiden negativen Phase 3 Studien Keynote-361 (Alva et al, abstract LBA 1572) und Danube (Powles et al, abstract 6970) der Einsatz von Immuntherapie in der Erstlinientherapie als alleinige Behandlung oder in Kombination mit Chemotherapie vorerst nicht indiziert. Stattdessen sollten die Patienten primär eine Platin-basierte Chemotherapie erhalten und anschliessend allenfalls eine Erhaltungstherapie mit dem Immunologikum Avelumab (Studie Javelin 100, abstract 704MO bzw. NEJM 2020). Beim Prostatakarzinom haben sich BRCA 1 und 2 als prädiktive Marker für die Therapie mit PARP Inhibitoren etabliert und sollten beim metastasierten kastrations-resistenten Patienten bestimmt werden (Studie Profound, abstract 6100 bzw NEJM 2020).

? Welches sind Bereiche mit noch grösstem Forschungsbedarf?

Sehr viele Gebiete in denen jahrelang fast keine Fortschritte erzielt wurden haben kürzlich einen grossen Schub erfahren. Das Gebiet mit den geringsten Fortschritten erscheint mir im Moment das kolorektale Karzinom. Hier haben das Screening und verbesserte Metastasen Chirurgie einen grossen Impact gehabt, aber bei der Therapie in der Palliativsituation fehlen wirklich durchschlagende Erfolge und das zeigt sich auch in der Therapie dieser Patienten die oft frustrierend ist.

? Gibt es Fortschritte bei der Identifizierung von Biomarkern, die als Prädiktoren für das Ansprechen der Immuntherapie eine ausreichende Zuverlässigkeit garantieren?

Nicht wirklich. PD-L1 stellt sich immer mehr als Trugbild heraus und kann in den meisten Fällen keine prädiktive Hilfe sein. Dasselbe gilt für den Mutationsload (TMB). Einzig das Vorhandensein von Mismatch-Repair (MMR) Defizienz scheint übergreifend prädiktiv für ein Ansprechen auf Immuntherapie zu sein und kann tumor-agnostisch verwendet werden. Es ist zu hoffen, dass in den nächsten Jahren weitere klare Subgruppen definiert werden können.

? Wie sehen Sie die Schweiz als Forschungsplatz am ESMO repräsentiert?

Unter anderem Dank der aktuellen ESMO Präsidentin Prof. Solange Peters war die Schweiz in verschiedenen Sessions am scientific weekend des ESMO 2020 als Chair oder Discussant gut vertreten. Demgegenüber schafften es nur wenige Schweizer Studien in die oral sessions. Eine der wenigen Ausnahmen war die SARS-CoV2 Studie der SAKK die Prof. Markus Jörger an einer Mini-oral session vorstellen durfte (SAKK 80/20, abstract LBA 80).

? Ihre Highlights am diesjährigen virtuellen ESMO resp. ESMO in the Alps?

Ich bin positiv überrascht gewesen, wie gut das Format des virtuellen Meetings geklappt hat. Das Format mit voraufgezeichneten Talks und anschliessender online Diskussion der Chairs und Referenten war lebhaft und spannend und war im Vergleich zu den Live-Kongressen eigentlich offener und direkter und somit aussagekräftiger. Dies machte das Fehlen der Diskussion der Resultate mit internationalen Kollegen bis zu einem gewissen Teil wett. Ich bin gespannt zu sehen, wie sich die grossen Meetings in den nächsten Jahren aufgrund der Erfahrungen von 2020 verändern werden.

▼ Eleonore E. Droux



Session Urogenitale Tumoren

Final Overall survival analysis of PROfound

Mehr als 20% aller metastasierten Prostatakarzinome beherbergen somatische oder keimbahnschädigende Mutationen in DNA-Reparaturgenen, insbesondere solche, die indirekt oder direkt die homologe Rekombinationsreparatur (HRR) regulieren, sagte der Studienkoautor **Dr. Joaquin Mateo**, Barcelona, bei der Präsentation der Daten der PROfound-Studie, eine prospektive, multizentrische, randomisierte, offene Phase-3-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Olaparib (300 mg 2x täglich) im Vergleich zur Kontrolle (ärztliche Wahl von Enzalutamid [160mg/Tag] oder Abirateron [1000mg/Tag]) bei 387 Patienten mit metastatischem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC), die auf einem neuen Hormonpräparat fortgeschritten waren und eine Tumormutation in einem von 15 Genen hatten, die eine Rolle im homologen Rekombinationsreparaturweg (HRR) spielen. OS wurde als ein vordefinierter sekundärer Schlüsselpunkt in der Kohorte A analysiert, die Patienten mit Veränderungen in BRCA1, BRCA2 oder ATM sowie die Gesamtpopulation umfasste.

PROfound ist die erste positive Phase-3-PARPi-Studie bei mCRPC, die ihren primären Endpunkt für mCRPC mit Veränderungen bei BRCA1, BRCA2 oder ATM erreicht hat, welches bei neuer Hormontherapie fortschreitet und mit Olaparib vs. Enzalutamid oder Abirateron behandelt wurde (Kontrolle, HR 0,34).

Zum Zeitpunkt des Daten-Cut-off (20. März 2020) war das mediane finale OS in der Kohorte A mit Olaparib signifikant länger als mit der ärztlichen Wahl von Enzalutamid oder Abirateron (HR 0,69; 95% KI 0,50, 0,97; P=0,0175), mit einem Trend zur Verbesserung in der Gesamtbevölkerung (HR 0,79; 95% KI 0,61, 1,03; nominal P=0,0515). Von den Patienten im Kontrollarm wechselten 56 (67%) in der Kohorte A und 86 (66%) in der Gesamtbevölkerung zu Olaparib. Längere Nachuntersuchungen ergaben keine neuen Sicherheitssignale. Ein verbessertes rPFS wurde auch in der Gesamtbevölkerung beobachtet (HR 0,49). Olaparib verbesserte mehrere klinische/patientenberichtete Endpunkte und ist von der FDA für mCRPC mit Veränderungen in mehreren DNA-Reparaturgenen nach Enzalutamid/Abirateron zugelassen.

Das Sicherheitsprofil von Olaparib stimmte mit der Primäranalyse überein. PROfound ist die erste randomisierte Studie, in der prospektiv eine Verbesserung des OS bei einer molekular definierten Untergruppe von Prostatakrebs nachgewiesen wurde, was die Durchführung genomischer Tests in der klinischen Praxis unterstützt, stellte Dr. Mateo fest.

Stellungnahme der Experten

Die Studie wird von einem der Experten als Meilenstein in der Behandlung des mCRPC betrachtet. Das Problem liegt allerdings in der Kontrollgruppe, die nicht die richtige Behandlung erhielt, die in dieser Gruppe ineffektiv war. Das genomische Testing wird früh durchgeführt, so ein Experte. Falls Olaparib nicht verfügbar ist, wird eine Platin-basierte Chemotherapie als Alternative vorgeschlagen.

IPATential150: Ipatasertib plus Abirateron vs. Placebo plus Abirateron bei mCRPC. Wirksamkeit und Sicherheit in einer Phase-3-Studie

Das mCRPC ist eine heterogene Erkrankung. 40%-50% der mCRPC haben das AKT Phosphatase PTEN verloren, wodurch das hyperaktivierende onkogene PI3K/AKT-Signal hyperaktiviert wird. Der PTEN-Verlust beim mCRPC ist mit einer schlechteren Prognose und reduziertem Nutzen einer Androgenrezeptorblockade (AR) assoziiert. Zwischen AR und PI3K/AKT-Signal wurde ein reziproker Crosstalk gezeigt. Die AR-Blockade kann das PI3K/AKT-Signal aktivieren und dadurch das Überleben von Prostatakarzinomzellen ermöglichen.

Eine Phase-2-Studie mit dualer AR und PI3K/AKT-Hemmung mit Abirateron (und Prednison) plus Ipatasertib (400mg) brachte ein verlängertes rPFS im Vergleich zu alleiniger AR-Inhibition (Placebo plus Abirateron und Prednison), mit einer grösseren Wirkung bei Patienten mit Tumor PTEN-Verlust.

Die von **Prof. Johann De Bono**, London, vorgestellte Phase-3-Studie IPATential150 wurde zur Evaluation von Wirksamkeit und Sicherheit von Ipatasertib mit Abirateron und Prednison bei Patienten mit vorgängig unbehandeltem mCRPC entworfen. In dieser Analyse des primären Endpunkts resultierte Ipatasertib plus Abirateron als 1st-Line-Behandlung bei mCRPC in einem signifikant überlegenen rPFS und Antitumoraktivität im Vergleich zu Placebo plus Abirateron bei Patienten mit PTEN-Verlust; dabei ist zu bemerken, dass das rPFS in der ITT-Population nicht statistisch signifikant verbessert war.

Ipatasertib war mit einer verbesserten Zeit zur PSA-Progression und PSA-Antwort und mit einem höheren ORR bei Patienten mit messbarer Krankheit bei Baseline vergesellschaftet. OS und andere sekundäre Endpunkte bleiben unreif und benötigen einen weiteren Follow-up.

Erhöhte Toxizität wurde bei der Zugabe von Ipatasertib zu Abirateron beobachtet. Dies ist in Linie mit Beobachtungen aus klinischen Studien mit einem hohen Anteil an Dosisänderungen. Therapieabbrüche können vermieden werden durch prophylaktische Einleitung einer Therapie mit Loperamid und Antihistamin zum Management von Diarrhoe und kutanen unerwünschten Ereignissen. Die kombinierte AR- und AKT-Blockade mit Ipatasertib plus Abirateron verbessert die klinischen Outcomes im Vergleich zu einer alleinigen AR-Blockade bei PTEN-Verlust mCRPC, einem Anteil mit schlechter Prognose.



Pembrolizumab allein oder kombiniert mit Chemotherapie vs. Chemotherapie allein als 1st-Line-Therapie bei fortgeschrittenem Urothelkarzinom. Keynote-361

Multiple anti-PD-(L)1-Therapien einschliesslich Pembrolizumab sind für die 2nd Line-Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom zugelassen. Der derzeitige Standard of Care der 1st-Line-Therapie bei fortgeschrittenem Urothelkarzinom ist die Cisplatin-basierte Chemotherapie. Avelumab ist empfohlen als Erhaltungstherapie bei Patienten, die bei der Platin-basierten 1st-Line-Chemotherapie nicht progredieren. Pembrolizumab, Avelumab sind als 1st-Line-Monotherapie empfohlen für Patienten mit PD-L1-exprimierenden Tumoren, die für eine Cisplatin-basierte Chemotherapie nicht wählbar sind und Patienten, die für irgendeine Platin-basierte Chemotherapie ungeachtet des PD-L1-Status nicht geeignet sind (in USA). Keynote-361 ist eine globale, randomisierte, open-label, Phase-3-Studie mit Pembrolizumab allein oder kombiniert mit Platin-basierter Chemotherapie vs. Chemotherapie als 1st-Line-Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom. Sie wurde von **Prof. Ajtai Alva**, Ann Arbor, Michigan, präsentiert.

PFS- und OS-Nutzen von Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie erreichten die statistische Signifikanz bei Patienten mit vorher unbehandeltem fortgeschrittenem Urothelkarzinom nicht. Formales statistisches Testen wurde für die 1st-Line-Therapie mit Pembrolizumab vs. Chemotherapie in der ITT-Population nicht durchgeführt, jedoch schien Pembrolizumab der Chemotherapie nicht überlegen zu sein.

Pembrolizumab war mit mehr dauerhaftem Ansprechen assoziiert. Outcomes bei Patienten mit CPS ≥ 10 Tumoren (OS HR1.01 (0.77-1.32)) waren im Einklang mit den für die ITT-Population beobachteten (OS HR 0.92 (0.77-1.11)). Die informative frühe Zensur für PFS und die nachfolgende anti-PD-(L)1-Therapie bei fast der Hälfte der Patienten im Chemotherapie-Arm könnten das PFS durch BICR und die OS-Ergebnisse beeinflusst haben.

Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab + Chemotherapie war ähnlich wie das der Chemotherapie allein. Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab war im Einklang mit früheren Studien, mit einer niedrigeren Rate an unerwünschten Ereignissen aller Ursachen als die Chemotherapie.

Phase-3, randomisierte, Open-Label-Studie zur 1st-Line-Behandlung mit Durvalumab mit oder ohne Tremelimumab vs. Standard-of-Care Chemotherapie bei Patienten mit unresektablem, lokal fortgeschrittenem oder metastatischem Urothelkarzinom (DANUBE).

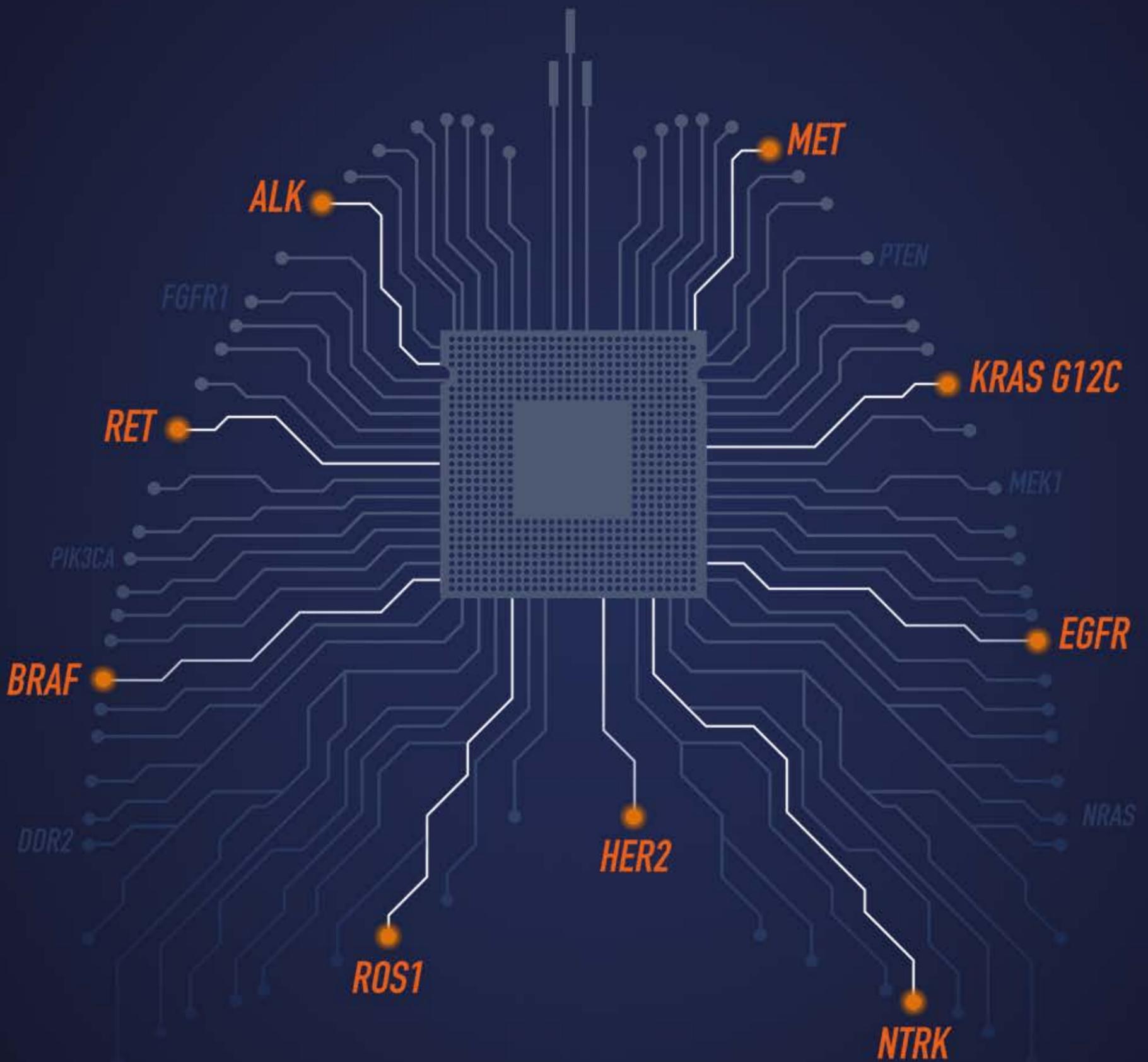
Die Platin-basierte Chemotherapie bleibt Standard of Care in der 1st-Line-Behandlung des metastatischen Urothelkarzinoms. Während diese Regime hohe Ansprechraten ergeben, sind die Überlebensraten schlecht. Atezolizumab (anti-PD-L1) und Pembrolizumab (anti-PD-1) sind für die 1st-Line-Behandlung von für Cisplatin ungeeignete Patienten mit metastatischem Urothelkarzinom und hoher PD-L1-Expression aufgrund von Einzelarm-Phase-2-Studien zugelassen.

Durvalumab (anti PD-L1) ist von der FDA zugelassen für die Behandlung von Platin-refraktärem, metastatischem Urothelkarzinom. Tremelimumab (anti-CTLA-4) und die Kombination von Durvalumab plus Tremelimumab hat eine Wirkung bei Platin-refraktärem metastatischem Urothelkarzinom unabhängig von der PD-L1-Expression gezeigt.

DANUBE ist eine randomisierte Phase-3-Studie zur Evaluierung von Durvalumab mit oder ohne Tremelimumab vs. Platin-basierte Chemotherapie als 1st-Line-Behandlung bei metastatischem Urothelkarzinom. Sie wurde von **Prof. Thomas Powles**, London, präsentiert.



POWERING TARGETED THERAPY



Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Miklos Pless, Winterthur



? Welche Resultate/Erkenntnisse am ESMO 2020 haben Sie überrascht? Positiv oder negativ?

Dieses Jahr waren die positiven Resultate beim Ösophagus- und Magenkarzinom im Vordergrund. Es war auch höchste Zeit bei diesen beiden Entitäten Fortschritte zu sehen. Die gezeigten Resultate waren sehr ermutigend. Für mich als Lungenonkologen war vor allem die Lung-ART Studie interessant. Die Diskussion einer postoperativen Radiotherapie beim nichtkleinzelligen Bronchuskarzinom im Stadium IIIA/N2 ist über 30 Jahre alt und die Frage konnte jetzt endlich gelöst werden: Es braucht die postoperative Radiotherapie nicht.

? Welche Probleme hat die Sars-CoV2 Pandemie für ihre persönliche Arbeit als Onkologe mit den Patienten gebracht?

Natürlich hat uns die Pandemie sehr betroffen, und auch betroffen gemacht. Für uns alle, Ärzte, Pflege, Forschende und vor allem Patienten ist das eine ganz neue und extrem herausfordernde Situation. Wir haben sehr früh auf einen Zweischichtbetrieb umgestellt, und alle nicht wirklich wichtigen Konsultationen, z.B. Nachsorgen oder Blutbildkontrollen virtuell durchgeführt oder ausgelassen. Eine grosse Sorge war und ist, dass die Onkologiepflege ausfallen könnte. Dann wäre es, wahrscheinlich über mehrere Wochen, unmöglich Chemotherapien zu verabreichen. Dieses Fachwissen ist praktisch nicht ersetzbar und die Dienstleistung kann man natürlich auch nicht virtuell anbieten. Glücklicherweise sind unserer Patienten sehr vorsichtig und befolgen die Hygienemassnahmen recht gewissenhaft.

? Welche Erkenntnisse bezüglich Sars-COV2 konnten Sie mitnehmen:

Es gab dieses Jahr gleich 2 poffered paper sessions am ESMO. Das zeigt die enorme Wichtigkeit des Themas, aber auch, dass wichtige klinische Studien sofort eingeleitet wurden, unter anderem auch die SAKK Studie 80/20. Die Schwierigkeit aller Studien ist der Nenner: beziehen sich die Zahlen auf die ganze Bevölkerung? Auf alle Krebspatienten? Auf alle Patienten die Hospitalisiert werden mussten? Daher sind sehr viele bias unvermeidbar: Selection-bias z.B. underreporting (nur die schwer kranken Krebspatienten erfasst), undertreatment (keine IPS Plätze für Krebspatienten), misclassification (Differentialdiagnose Pneumonitis unter Immuntherapie vs. COVID Infekt) u.v.m. Es kristallisiert sich aber heraus, dass die Diagnose

Krebs mit einem etwas höheren Risiko eines schweren Verlaufs korreliert, das scheint vor allem für Lungenkarzinome und noch mehr für hämatologische Tumore zuzutreffen. Für mich eine der qualitativ besten Arbeiten ist diejenige von Williamson et al, welche in *Nature* im Juli publiziert wurde. Sie hatten vom NHS Patienten-Angaben über 17 Millionen Patienten zur Verfügung, darunter fast 11'000 COVID19 Fälle: das sind sehr robuste Daten. (doi: 10.1038/s41586-020-2521-4)

? Welches sind Bereiche mit noch grösstem Forschungsbedarf?

Das ist jetzt ein Themenwechsel: für einen Kliniker ist das einfach, die Entitäten mit dem grössten Handlungsbedarf sind klar das Pankreaskarzinom und das Glioblastom.

? Gibt es Fortschritte bei der Identifizierung von Biomarkern, die als Prädiktoren für das Ansprechen der Immuntherapie eine ausreichende Zuverlässigkeit garantieren?

Kurz gesagt: Nein

? Wie sehen Sie die Schweiz als Forschungsplatz am ESMO repräsentiert?

Die Schweiz ist am ESMO recht gut repräsentiert. Einerseits durch verschiedene zusammenarbeiten mit internationalen kooperativen Gruppen wie der IBCSG, der EORTC, ETOP oder der Deutschen Hodgkin Gruppe. Andererseits zeigt die Schweiz eine konstante und qualitativ hochstehende eigene Forschungsleistung, vor allem repräsentiert durch die SAKK, das war auch dieses Jahr wieder der Fall.

? Ihre Eindrücke zum virtuellen ESMO resp. ESMO in the Alps?

Dieses Jahr wurden alle grossen Kongresse virtuell durchgeführt. In vielerlei Hinsicht war das sehr eindrücklich: es ist bemerkenswert wie schnell grosse Organisationen wie ESMO sich dieser Herausforderung gestellt haben und innerhalb kurzer Zeit ein technisch und qualitativ hervorragendes Meeting organisieren konnten. Auch die Solidarität unter den Onkologen war schön mit zu erleben, man war tolerant, empathisch und enthusiastisch, trotz der widrigen Umstände. Dennoch vermisse ich, und ich bin damit sicher nicht alleine, den direkten Austausch mit den Kollegen und die Diskussion gerade im Anschluss an einen guten oder wichtigen Vortrag. Ich hoffe darum sehr, dass es uns bald wieder möglich sein wird «live» Meetings abzuhalten.

Eleonore E. Droux



Die DANUBE-Studie hat ihren primären Endpunkt für OS nicht erreicht. Die HR von Durvalumab Monotherapie vs. Chemotherapie betrug bei der PD-L1-hohen Population 0.89 (0.72-1.11). Die HR von Durvalumab + Tremelimumab vs. Chemotherapie betrug in der gesamten ITT-Population 0.85 (0.72-1.02).

Sekundäre Analysen deuteten daraufhin, dass die Kombination von Durvalumab + Tremelimumab Aktivität aufweist, die bei Patienten mit Tumoren mit hoher PD-L1-Expression verstärkt ist. Dies deutet darauf hin, dass die derzeitige Tumormarkerstrategie eine Bereicherung für Patienten darstellt, die wahrscheinlich sowohl von Durvalumab + Tremelimumab profitieren. Weitere Untersuchungen im Zusammenhang mit Checkpoint-Inhibitoren könnten gerechtfertigt sein.

Durvalumab und Durvalumab + Tremelimumab zeigten ein beherrschbares Sicherheitsprofil ohne neue Sicherheitssignale. Durvalumab + Tremelimumab ging mit zusätzlicher Toxizität im

Vergleich zu Durvalumab allein einher. Beide IO-Arme hatten tiefere Raten an unerwünschten Nebenwirkungen der Grade 3-4 im Vergleich zur Chemotherapie. Durvalumab mit oder ohne Tremelimumab resultierte in dauerhafter klinischer Aktivität (basierend auf DoR/ORR) in einem Teil der Patienten. Mit einem medianen Überlebens-Follow-up von 41.2 Monaten hatte diese Studie den bisher längsten Follow-up für eine randomisierte Studie mit Immuntherapie bei vorher unbehandeltem metastatischem Urothelkarzinom.

Stellungnahme von Prof. Richard Cathomas, Chur, zu Keynote-361 und DANUBE:

Negative Studien – eine verpasste Gelegenheit? Ambitiöses Studiendesign: «One size fits all» und sequentielle Prüfung («sieben auf einen Schlag»). Keine etablierte synergistische Aktivität für ein IO-Regime bei Urothelkarzinom, Fokus auf PD-L1 eher als etablierte Patientenmerkmale.

Agnostischer Ansatz von Platin vernünftig?

Grössere Differenzen zwischen Cisplatin und Carboplatin könnten mit der Medikamentempfindlichkeit und nicht mit den Patientencharakteristika zusammenhängen.

Der Subgruppenvergleich zwischen Cis- und Carboplatin kann bei der Wahl durch den Untersucher fehlerhaft sein. PD-L1 ist ein schwieriger Biomarker, Fragen der Probenahme, methodologische Fragen. Optimierung bei Erstlinienbehandlung des metastasierenden Urothelkarzinoms. Hat sich der Nebel aufgelöst?

Kann die Kombinationsbehandlung (IO-CT oder IO-IO) das OS verbessern? Nicht bewiesen für alle für Platin-Therapie geeigneten Patienten. Hypothese: IO-IO könnte für PD-L1-positive Patienten nützlich sein? Kann IO-Monotherapie das OS verbessern? Nicht für alle für Platin-Therapie geeigneten Patienten, nicht für hohe PD-L1-Expression. Ist PD-L1 ein nützlicher Biomarker zur Therapientscheidung? Nicht für alle für Platin-Therapie geeigneten Patienten.

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

Nivolumab bewährt sich im adjuvanten Setting auch im Langzeitverlauf

Ein direkter Vergleich der beiden Checkpoint-Inhibitoren bei Patienten mit einem resezierten malignen Melanom im Stadium III/IV zeigt im Rahmen der CheckMate 238-Studie, dass in der adjuvanten Situation Nivolumab (Opdivo®) effektiver und verträglicher ist als Ipilimumab. Dieser Benefit von Nivolumab bestand auch noch nach 4 Jahren.

Auch wenn Patienten mit einem malignen Melanom im Stadium IIIB/IIIC bzw. IV in kurativer Absicht operiert werden, so haben sie doch ein hohes Risiko für ein Rezidiv. Dies ist die Rationale für eine adjuvante Therapie. Bisher gab es nur Daten für Ipilimumab, die eine Wirksamkeit im adjuvanten Setting belegen.

Im Rahmen der CheckMate 238-Studie wurde Nivolumab (Opdivo®) mit Ipilimumab verglichen. Eingeschlossen wurden 906 Patienten mit einem komplett resezierten malignen Melanom im Stadium III/IV. Sie erhielten randomisiert entweder Nivolumab-Verum plus Ipilimumab-Placebo oder Ipilimumab-Verum plus Nivolumab-Placebo und zwar über maximal ein Jahr. Nach 12 Monaten betrug das RFS (Relapse Free Survival) unter Nivolumab 71%, unter Ipilimumab 61%. Die Vergleichszahlen nach 18 Monaten waren 66% vs. 53% (HR 0,65, p<0,0001). Während unter Nivolumab 154 Rezidive beobachtet wurden, waren

es unter Ipilimumab 206 Rezidive. Auch im Hinblick auf die Verträglichkeit war Nivolumab deutlich überlegen. Schwere Nebenwirkungen, die zum Therapieabbruch führten, traten unter Nivolumab bei 10%, unter Ipilimumab bei 43% der Patienten auf. Jetzt wurden die Daten nach einem medianen Follow up von 4 Jahren (51,1 Monate bei Nivolumab, 50,9 Monate bei Ipilimumab) präsentiert. Dies ist das längste Follow up eines zugelassenen immunonkologischen Medikaments. Sie zeigen, dass der Benefit von Nivolumab auch im Langzeitverlauf anhält. Die RFS-Rate nach dieser Zeit betrug unter Nivolumab 51,7%, unter Ipilimumab 41,2% (HR 0,71; p = 0,0003). Die OS-Rate nach vier Jahren lag unter Nivolumab bei 77,9% vs. 76,6% unter Ipilimumab (HR 0,87; p = 0,87).

«Nivolumab sollte in der adjuvanten Therapie eines resezierten malignen Melanoms bei Patienten im Stadium III/IV der neue Standard werden», so der Studienautor Professor Paolo A. Ascierto, Neapel. Für diese Patienten bietet Nivolumab eine Chance auf eine langfristige Tumorfreiheit und dies unabhängig vom Mutationsstatus.

▼PS

Quelle: ESMO Virtual Congress 2020, 19.9.2020

Sotorasib – ein neuer spezifischer KRAS-Inhibitor

An der Pressekonferenz von Amgen anlässlich des ESMO 2020 wurde der neue Klassen-erste KRAS^{G12C}-Inhibitor Sotorasib (AMG 510) vorgestellt. Die Vizepräsidentin Klinische Entwicklung bei Amgen Oncology, Dr. P.K. Morrow, sprach über gegen KRAS gerichtete Therapien, Prof. Keith Kerr, Aberdeen, über Biomarker und Dr. Bob Li, New York, über Sotorasib und die entsprechende Publikation im New Engl J Med. Die gerichtete Immun-Onkologie mit der Immun-Onkologie-Plattform BiTE® und die Studie mit AMG 160 beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom wurde abschliessend von Dr. P.K. Morrow vorgestellt.

Neue Horizonte in der Ära der personalisierten Krebsbehandlung

Mutationen des KRAS-Gens sind die häufigste Treibermutation beim NSCLC. Es gibt aber derzeit keine zugelassene gegen KRAS gerichtete Inhibitoren, stellte Prof. Keith Kerr, Aberdeen, einleitend fest.

Biomarker beim NSCLC

Biomarker-Tests sind ausschlaggebend für Behandlungsentscheidungen beim NSCLC. Dies erfordert aber eine Optimierung und Standardisierung. Es gibt bereits eine Vielzahl von prädiktiven Biomarkern mit zugelassenen Therapien bei NSCLC: EGFR-Mutationen, ALK und ROS1 Rearrangement, NTRK-Genfusionen.

Amgen und KRAS^{G12C}

Es besteht ein klarer ungedeckter Bedarf an gezielten KRAS-Behandlungen, so die Vizepräsidentin Klinische Entwicklung bei Amgen Oncology, Dr. P.K. Morrow. Die KRAS^{G12C}-Mutationen gehören zu den häufigsten genetischen Veränderungen beim NSCLC. 13% der Patienten mit NSCLC weisen die KRAS^{G12C}-genetischen Veränderungen auf, vergleichbar mit der Prävalenz von EGFR-Mutationen. Derzeit existieren keine gerichteten Therapieoptionen für Patienten mit KRAS^{G12C}.

Amgen weist ein extensives Entwicklungsprogramm auf:

CodeBreak200: Monotherapie vs Docetaxel bei NSCLC (Phase 3), CodeBreak100 Monotherapie bei NSCLC und CRC sowie bei weiteren soliden Tumoren (Phase 2, Monotherapie bei behandlungsnaivem NSCLC, Sotorasib + PD-1/L1 Inhibitor (beide Phase 1), + Pan Erb TKI, + PD-L1 Inhibitor, + Chemotherapie, alle bei NSCLC.

CodeBreak 101: Sotorasib + EGFR +/- Chemotherapie,

+PD-1 Inhibitor, +MEK Inhibitor, + SHP1 Inhibitor bei NSCLC, CRC und anderen soliden Tumoren (alle Phase 1b). CodeBreak Monotherapie bei NSCLC, CRC und anderen soliden Tumoren (Phase 1).

Neue Daten bei NSCLC: KRAS^{G12C}

Die Referentin stellte das CodeBreak Entwicklungsprogramm vor. Dieses weist mit mehr als 400 Patienten die höchste Anzahl an in Studien aufgenommenen und untersuchten Personen, mit 13 die höchste Anzahl KRAS^{G12C}-mutierter Tumortypen und mit 2 Jahren Follow-up die längste Studiendauer auf.

KRAS^{G12C}-Inhibition mit Sotorasib bei fortgeschrittenen soliden Tumoren (Hong DS et al. New Engl J Med. 2020; 383; 1207-1217):

Dr. Bob Li, New York, berichtete über Sotorasib, dem Klassen-ersten KRAS^{G12C}-Inhibitor am ESMO 2020. Die KRAS^{G12C}-Mutation tritt bei ungefähr 13% des NSCLC, bei 3-5% des kolorektalen Karzinoms und bei 1-3% anderer solider Tumoren auf. Sotorasib (vorgeschlagene Bezeichnung für AMG 510) ist ein hoch selektiver KRAS^{G12C}-Inhibitor, der eine anti-Tumor-Aktivität und ein beherrschbares Sicherheitsprofil bei Patienten mit KRAS^{G12C}-mutierten soliden Tumoren aufweist. Die von Dr. Li vorgestellte und im New Engl J Med. publizierte Studie umfasste 3 Dosis-Kohorten, 180mg (n=3), 360mg (n=16) und 720mg (n=6) und 960 mg (n=34). Das mediane Alter der Patienten betrug 68 Jahre, der Anteil Frauen 59.3%. Aktuelle Raucher waren 89.8%. Vorherige anti-PD-1/L1-Therapie hatten 89.8%. Der mediane Follow-up betrug 11.7 Monate (Range 4.8-21.2 Monate).

Dauer des klinischen Benefits und progressionsfreies Überleben

Das Ansprechen auf Sotorasib (bestätigte objektive Ansprechrates) erfolgte bei 35.3% in der Population mit 960mg und in 32.3% in der Gesamtpopulation, die Krankheitskontrollrate 91.2% in der Population mit 960mg und 88.1% in der Gesamtpopulation. Ein Tumorschrumpfen irgendeiner Größenordnung gegenüber Baseline wurde bei 42 Patienten (71.2%) bei der ersten Beurteilung nach 6 Wochen gesehen. Die 960mg Dosis wurde als die Phase-2-Dosierung beim NSCLC identifiziert.

Insgesamt zeigte Sotorasib ein günstiges Sicherheitsprofil, keine dosis-limitierenden Toxizitäten, keine behandlungsbezogenen tödlichen Ereignisse. Grad 3 oder 4 behandlungsbezogene unerwünschte Nebenwirkungen kamen in 18.6%

der Patienten vor. Die bestätigte objektive Ansprechrates betrug 32.2% für alle Patienten und 35.3% für die 960mg-Kohorte. Die Rate der Krankheitskontrolle betrug 88.1% bei allen Patienten und 91.2% bei der 960mg-Kohorte. Das mediane PFS war 6.3 Monate bei allen Patienten mit einer medianen Dauer des Ansprechens von 10.9 Monaten.

Zielgerichtete Immuno-Onkologie

Was bedeutet BiTE®Immuno-Onkologie? Bi T E Bi-specific T-cell Engager

Die BiTE® Technologie ist eine gerichtete Immuno-Onkologie-Plattform, die darauf ausgelegt ist, patienteneigene T-Zellen via tumor-assoziiertes Antigen gegen Tumorzellen zu aktivieren und diese zu eliminieren.

Über die BiTE®gerichtete Immuno-Onkologie referierte Dr. P.K. Morrow. Diese wird derzeit klinisch auf eine Reihe neuer Zielmoleküle für solide und hämatologische Malignome untersucht, berichtete die Referentin.

Phase-1 AMG 160 FIH am ESMO 2020

Amgen ist der Leader in der BiTE® Immuno-Onkologie für solide Tumore. AMG 160 ist ein Halbwertszeit-verlängertes (HLE) BiTE® Molekül.

Das Prostata-spezifische Membranantigen (PSMA) ist ein Protein, welches sich auf der Oberfläche bestimmter Zellen befindet. Bis zu 80% der Krebszellen beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC) sind PSMA-positiv. PSMA ist damit ein attraktives potentielles Ziel für die Therapie des Prostatakarzinoms.

Frühe und ermutigende Daten von AMG 160

Am ESMO 2020 erfolgte die erste Offenlegung klinischer Daten für das investigative AMG 160 bei metastatischen CRPC (mCRPC). Bis zu 68.6% der Patienten zeigten unter AMG 160 einen PSA-Abfall, wobei 34.3% eine Senkung von ≥50% zeigten und 6 Patienten (14%) während ≥6 Monaten die Therapie fortsetzten. Die Phase-1-Studie wird fortgesetzt, um die Dosierung zu untersuchen, wobei auch die Kombinationstherapie untersucht wird.

▼Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Amgen Oncology-sponsored Virtual Media Briefing, New Horizons in the Era of Personalized Cancer Treatment, on 21 September, 2020.

ARCHES

Die Rolle der Androgenentzugstherapie mit Enzalutamid bei metastasierendem hormonsensitivem Prostatakarzinom

Die Behandlungsparadigmen für Patienten mit metastatischem Hormonsensitivem Prostatakrebs (mHSPC) haben in den letzten 4 Jahren drastisch geändert. Vor 2016 gab es keine Wirkstoffe mit einem nachgewiesenen Gesamtüberlebensvorteil in diesem Krankheitsgebiet. Infolgedessen gab es fast 20 Jahre lang keine nennenswerte Verbesserung des Überlebens für Männer, bei denen mHSPC diagnostiziert wurde. Seit 2016 haben jedoch verschiedene randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studien einen Überlebensvorteil für die Anwendung von Docetaxel (CHAARTED und STAMPEDE), Abirateronacetat (LATITUDE und STAMPEDE), Enzalutamid (ENZAMET) und Apalutamid (TITAN) gezeigt.

Die ARCHES-Studie wurde erstmals auf dem Symposium der American Society of Clinical Oncology Genitourinary (ASCO GU) Cancers Symposium 2019 vorgestellt. Sie zeigte ein verbessertes radiologisches progressionsfreies Überleben (Hazard Ratio 0,39, 95% Konfidenzintervall 0,30 bis 0,50) für Patienten, die eine Therapie mit Enzalutamid und Androgenentzug (ADT) erhielten, im Vergleich zu ADT allein, obwohl die Daten zum Gesamtüberleben unvollendet waren. In der Folge wurde die ENZAMET-Studie veröffentlicht, die eine verbesserte Gesamtüberlebenszeit für Männer zeigte, die zusätzlich zur Androgenentzugstherapie mit Enzalutamid behandelt wurden, im Vergleich zu ADT allein bei Männern mit mHSPC.

In einer Posterpräsentation auf der diesjährigen virtuellen Jahrestagung der European Society of Medical Oncology (ESMO) 2020 präsentierte Dr. Antonio Alcaraz eine Post-hoc-Analyse der ARCHES-Studie mit einer Stratifizierung nach Baseline-Werten des prostataspezifischen Antigens (PSA). In der ARCHES-Studie wurden Männer mit

mHSPC gegenüber Enzalutamid plus ADT gegenüber Placebo plus ADT randomisiert. Zuvor konnten die Patienten bei Studienbeginn eine ADT-Behandlung und bis zu sechs Zyklen Docetaxel erhalten. Diese Präsentation stellt eine Post-hoc-Analyse der Wirkung von PSA bei Studienbeginn auf die Wirksamkeit von Enzalutamid in diesem Krankheitsgebiet dar.

Von den 1150 rekrutierten Patienten hatte die überwiegende Mehrheit (>90%) eine Vorbehandlung mit ADT erhalten und 18% hatten zuvor Docetaxel erhalten. Die mediane Dauer der ADT vor der Randomisierung war jedoch mit einem Median von 1,6 Monaten (Bereich 0,03 bis 55,3) bei den mit Enzalutamid randomisierten Patienten und 1,6 Monaten (Bereich 0,03 bis 198,8) bei den mit Placebo randomisierten Patienten recht kurz.

Für 1146 Patienten lagen PSA-Grunddaten vor. Von diesen hatten 135 Patienten zu Studienbeginn PSA ≤ 0.2 ng/mL, 388 PSA 0.2-4 ng/mL und 623 PSA >4 ng/mL. Die Autoren fanden heraus, dass der relative Vorteil von Enzalutamid gegenüber Placebo in Bezug auf das radiologisch progressionsfreie Überleben in diesen drei Schichten der PSA-Basiswerte relativ konsistent war.

Ein ähnlicher Effekt wurde bei der Untersuchung anderer Endpunkte beobachtet, einschliesslich der Zeit bis zur PSA-Progression und der Zeit bis zur Kastrationsresistenz.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Antonio Alcaraz, ARCHES – The Role of Androgen Deprivation Therapy with Enzalutamide or Placebo in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer, ESMO Virtual Congress 2020

CheckMate 214: Fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Nierenzellkarzinom

Unter der dualen Checkpoint-Inhibition leben nach vier Jahren noch mehr als die Hälfte

Im Rahmen der CheckMate 214-Studie wurde der bisherige Standard Sunitinib bei therapienaiven Patienten mit einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Nierenzellkarzinom mit der Kombination Nivolumab (Opdivo®) plus Ipilimumab (Yervoy®) verglichen. Auch nach vier Jahren war die duale Checkpoint-Inhibition deutlich überlegen.

Aufgenommen in diese randomisierte Studie (CheckMate 214) wurden 1096 therapienaive Patienten mit einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Nierenzellkarzinom. 847 dieser Patienten hatten ein intermediäres oder hohes Risiko. Diese erhielten entweder 3 mg/kg Nivolumab i.v. plus 1 mg/kg Ipilimumab i.v. alle 3 Wochen mit insgesamt 4 Dosen, dann nur noch 3 mg/kg Nivolumab i.v. alle 2 Wochen oder 50 mg Sunitinib oral täglich über 4 Wochen in 6 Wochen-Zyklen.

Nach 24 Monaten lag die ORR nach Auswertung der Patienten mit einem intermediären oder schlechten Risiko unter der dualen Checkpoint-Inhibition bei 42% im Vergleich zu 27% in der Sunitinib-Gruppe. Die mediane Ansprechdauer war bei den Checkpoint-Inhibitoren noch nicht erreicht, unter Sunitinib betrug sie 18,2 Monate. Nach 24 Monaten waren noch 73% der Patienten in der Nivolumab/Ipilimumab-Gruppe unter dieser Therapie, aber nur 63% in der Sunitinib-Gruppe. Auch beim OS zeigte sich eine signifikante Überlegenheit der dualen Checkpoint-Inhibition. Während unter Niv/Ipi das OS noch nicht erreicht war, betrug es bei Sunitinib 26 Monate (HR 0,63; $p < 0,0001$).

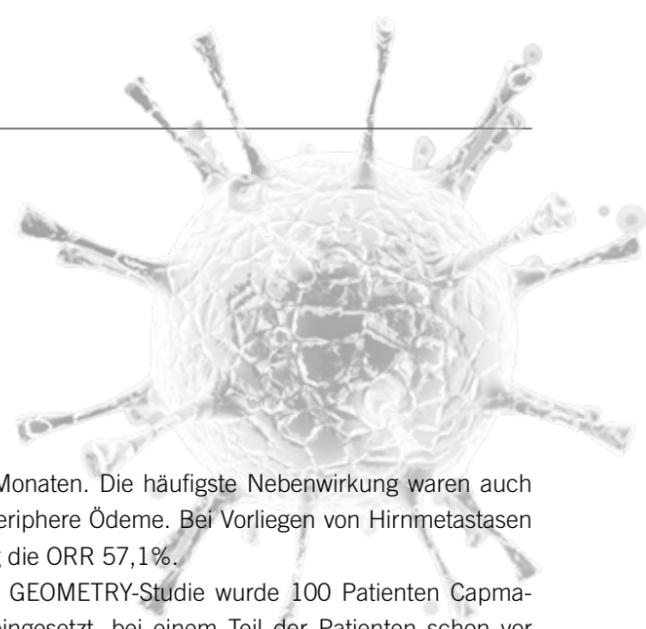
Bei der intention-to-treat-Auswertung aller Patienten lag die ORR nach 24 Monaten unter Niv/Ipi bei 39% im Vergleich zu 32% unter Sunitinib. Auch hier wurde das OS

signifikant verlängert. Interessanterweise wurde von den Patienten in der Nivo/Ipi-Gruppe eine bessere Lebensqualität angegeben als unter Sunitinib.

Die jetzt veröffentlichten 4-Jahres-Ergebnisse zeigen, dass die Kombination auch langfristig deutlich überlegen ist. Nach diesem langen Follow up betrug das mediane OS in der Nivo/Ipi-Gruppe 48,1% vs. nur 26,6% in der Sunitinib-Gruppe (HR 0,65). Die 4-Jahres-Überlebensraten lagen bei 50% unter Nivo/Ipi im Vergleich zu 35,8% unter Sunitinib. Beim ORR waren die Vergleichswerte 65% vs. 50%. Unter der dualen Checkpoint-Inhibition erreichten 10% eine komplette Remission, unter Sunitinib nur 1%. Was die mDOR betrifft, so war diese bei Nivo/Ipi noch nicht erreicht, bei Sunitinib waren es 19,7 Monate. Bei der ITT-Analyse ergaben sich folgende Vergleichswerte: OS noch nicht erreicht vs. 38,4 Monate, OS-Rate 53,4% vs. 43,3%; ORR 65% vs. 52%; CR 11% vs. 3%, mDOR noch nicht erreicht vs. 23,7 Monate. Insgesamt sprechen 65% dieser Patienten auch nach 4 Jahren weiterhin auf die Therapie an. Was AEs bzw. die Sicherheit betrifft, so ergaben sich keine neuen Gesichtspunkte. «Die Kombination Nivo plus Ipi ist die erste kombinierte Immuntherapie, die bei Patienten mit einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten Nierenzellkarzinom mit einem intermediären oder schlechten Risiko in einer Studie, die das längste Follow up bei dieser Indikation umfasst, ihre Überlegenheit gegenüber Sunitinib unter Beweis stellen konnte», so die Studienautorin **Professor Laurence Albiges**, Villejuif. Die duale Checkpoint-Inhibition gebe diesen Patienten eine Chance auf ein Langzeitüberleben. Deshalb wird diese Kombination jetzt auch in den ESMO-Guidelines 2020 (eUpdate) empfohlen.

▼ PS

Quelle: ESMO Virtual Congress 2020, 17.9.2020



NSCLC

MET-Inhibitoren plus TKIs sind eine neue vielversprechende Option

Die Ergebnisse neuer Studien zeigen, dass bei Patienten mit einem fortgeschrittenen EGFR-mutierten NSCLC mit einer MET exon 14-skipping-Mutation MET-Inhibitoren mit anderen TKIs kombiniert werden können und solche Kombinationen eine vielversprechende neue Option darstellen.

In der Phase-I-CHRYSALIS-Studie wurde bei Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC der EGFR-MET-bispezifische Antikörper Amivantanib mit einem TKI der dritten Generation, nämlich IZERTINIB, kombiniert. Die ORR betrug 100% bei diesen therapienaiven Patienten. Die Inzidenz von AEs ≥ 3 lag bei 11%, wobei am häufigsten Hautausschläge auftraten (85%). In einer anderen Phase

Ib/II-Studie wurde der MET-Inhibitor Capmatinib mit dem TKI Nazartinib kombiniert und zwar bei vorbehandelten Patienten mit einem fortgeschrittenen MET-positiven NSCLC. Hier lag die ORR bei 43,5%. Bei MET-negativen Patienten lag die ORR bei 27,9%. Die häufigsten Nebenwirkungen waren periphere Ödeme (50,0 % bzw. 57,4%), Nausea (42,3% bzw. 48,9%) und Diarrhöen (23,1% bzw. 46,85). «Diese Ergebnisse sind vielversprechend dahingehend, dass solche Kombinationen die Prognose von Patienten mit einem EGFR-mutierten NSCLC verbessern könnten», so **Professor Egbert Smit**, Amsterdam. In einer weiteren Studie (VISION-Studie) wurde der MET-Inhibitor Tepotinib bei 152 Patienten eingesetzt. Die ORR betrug 45% mit einer medianen Dauer des Ansprechens von

11,1 Monaten. Die häufigste Nebenwirkung waren auch hier periphere Ödeme. Bei Vorliegen von Hirnmetastasen betrug die ORR 57,1%.

In der GEOMETRY-Studie wurde 100 Patienten Capmatinib eingesetzt, bei einem Teil der Patienten schon vor einer Immuntherapie. Die ORR betrug bei Patienten ohne vorangegangene Immuntherapie 33,8% und bei einer vorangegangenen Immuntherapie 62,5%. Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 6,39 Monate bzw. 9,95 Monate.

PS

Quelle: ESMO Virtual Congress 2020; Abstracts #12580, 1284P, 1283P, 1286P und 1285P

Ovarialkarzinom

Eine Intensivierung der Chemotherapie bringt keinen Benefit

Wird die Chemotherapie wöchentlich statt alle drei Wochen appliziert, so verbessert dies nicht das Outcome, so das Ergebnis der ICON8-Studie.

Im Rahmen dieser Studie wurden 1.566 Patientinnen mit einem fortgeschrittenen Ovarialkarzinom in drei Gruppen eingeteilt: Gruppe 1 erhielt eine Standardchemotherapie mit Carboplatin + Paclitaxel alle 3 Wochen, Gruppe 2 Paclitaxel wöchentlich + Carboplatin alle 3 Wochen, Gruppe 3 Carboplatin + Paclitaxel wöchentlich. Endpunkte der Studie waren PFS und OS.

Die Auswertung ergab keinen Benefit für die Intensivierung der Chemotherapie, egal ob nur Paclitaxel oder beide Chemotherapeutika wöchentlich gegeben wurden. Die Sterberate betrug beim konventionellen Vorgehen 61%, bei der intensivierten Therapie in Gruppe 2 57% und in Gruppe 3 58% ($p = 0,14$). Auch das mediane Überleben war nicht statistisch signifikant unterschiedlich (47,4 Monate Gruppe 1 vs. 53,4 Monate Gruppe 3). «Eine Intensivierung der Chemotherapie bringt keinen Benefit», so der Studienautor **Dr. Andrew Clomp**, London.

PS

Quelle: ESMO Virtual Congress 2020, Abstract #8050, 21.9.2020

Fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom

Pembrolizumab (Keytruda®) plus Chemotherapie ist alleiniger Chemotherapie überlegen

Im Rahmen der KEYNOTE-590-Studie wurde bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom in der First line die Kombination Pembrolizumab plus Chemotherapie mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen.

Aufgenommen in diese randomisierte Studie wurden 749 Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten Ösophaguskarzinom (73% Platten- und 27% Adenokarzinom). Sie alle erhielten eine Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU und randomisiert Pembrolizumab oder Placebo. Das mediane Follow up betrug 10,8 Monate. Die Kombination erwies sich bzgl. OS, PFS und ORR überlegen.

Beim OS standen bei Patienten mit einem PD-L1-CPS ≥ 10 13,9 Monate unter der Kombination nur 8,8 Monate unter alleiniger Chemotherapie gegenüber (HR 0,57). Bei Auswertung aller Studienteilnehmer waren es 12,4 vs. 9,8 Monate. Beim PFS waren es 6,3 vs. 5,8 Monate (HR 0,65) und beim ORR 45,0% vs. 29,3%. In der Adenokarzinom-Gruppe waren es bzgl. OS 11,6 vs. 9,9 Monate (HR 0,74) und bzgl. PFS 6,3 vs. 5,7 Monate. Die Abbruchrate wegen AEs betrug bei der Kombination 19% im Vergleich zu 12% unter der alleinigen Chemotherapie. «Diese Daten dürften einen neuen Standard bei diesem Tumor unabhängig davon, ob es sich um ein Plattenepithel- oder Adenokarzinom handelt, definieren», so der Studienautor **Dr. K. Kato**, Tokio.

PS

Quelle: Pressekonferenz 17.9.2020, ESMO 2020, LBA8_PR

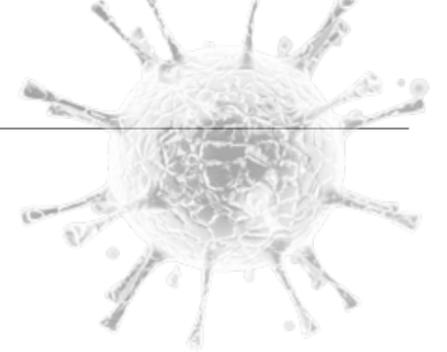
NSCLC

Eine postoperative Strahlentherapie bringt keinen Benefit

Der Stellenwert einer postoperativen Strahlentherapie (PORT) bei NSCLC-Patienten im Stadium II und III mit mediastinalem Lymphknotenbefall (pN2), die komplett reseziert wurden und eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben, wird seit vielen Jahren kritisch diskutiert. Eine frühere Metaanalyse hatte keinen Benefit gezeigt. Deshalb wurde der Frage jetzt in einer prospektiven randomisierten Studie bei 501 Patienten nachgegangen. Die Bestrahlung erfolgte über fünf Wochen. Das DFS lag in der PORT-Gruppe nach drei Jahren bei 47,1% im Vergleich zu 43,8% in der Kontroll-Gruppe. Somit gab es keinen statistisch signifikanten Unterschied (HR 0,85; $p = 0,16$). Die Vergleichszahlen beim OS nach drei Jahren waren 66,5% in der PORT-Gruppe vs. 68,5% in der Kontroll-Gruppe. «Trotz dieser Ergebnisse sollten wir die PORT nicht vollständig vergessen; denn eine solche könnte für bestimmte Patienten nützlich sein, da mit der PORT die Rate an mediastinalen Rezidiven um 50% gesenkt werden kann», so der Studienautor **Dr. Cecile Le Pechoux**, Paris. Angesichts der Lungentoxizität der Bestrahlung sei es aber notwendig, die Patienten, die von einer PORT profitieren, genauer zu definieren. Doch als Standard habe die PORT jetzt ausgedient.

PS

Quelle: Pressekonferenz, 19.9.2020, ESMO 2020; LBA3_PR



Fortschritte bei der Immuntherapie

Neue Targets sind vielversprechend

Die Immuntherapie hat die Behandlungsstrategien vieler Tumore in revolutionärer Weise verbessert. Bisher konzentriert sich die Forschung auf Inhibitoren der Checkpoints. Doch die Suche nach neuen Targets, die als Angriffspunkte für eine Immuntherapie evtl. als Kombinationspartner für einen Checkpoint-Inhibitor in Frage kommen und die Immuntoleranz des Tumors noch effektiver durchbrechen können, geht weiter.

Zu den Strategien, die über eine Veränderung des Microenvironment ihre Wirkung entfalten, gehört zum einen die Stimulation des Makrophagen-Kompartiments mit MK 4830, einem Antikörper gegen Immunglobulinlike transcript 4, zum andern die T-Zell-Kostimulation mit PRS-343. Für beide innovativen Substanzen gibt es proof-

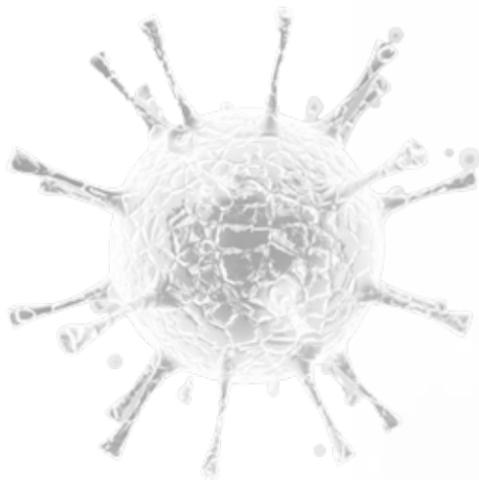
of-concept Daten, die dafür sprechen, dass diese Strategien wirksam sein könnten. Erste Daten sprechen dafür, dass diese Substanzen wirksam sind.

In einer Phase-1-Studie erhielten 50 Patienten mit einem soliden Tumor, der intensiv vorbehandelt war, MK 4830 allein und 34 Patienten MK 4830 in Kombination mit Pembrolizumab. «Ein Patient zeigte eine komplette und bei 8 Patienten konnte eine partielle Remission erreicht werden», so **Dr. Christophe Massard**, Villejuif. Bei 5 dieser Patienten hatte eine vorangegangene Therapie mit einem PD-1-Inhibitor keine Wirkung gezeigt. Ein Patient zeigte eine Response unter der MK 4830-Monotherapie. «Sinnvoll ist die Gabe dieser Substanz vor allem bei Patienten, die sich gegenüber einem PD-1-Inhibitor als refraktär erweisen», so Massard.

Eine andere immuntherapeutische Strategie ist PRS-343, ein bispezifisches Molekül, das gegen HER2/4-1BB gerichtet ist und als T-Zellen-Kostimulator wirkt. Dieses Target spielt eine zentrale Rolle bei der Immunregulation. Eine Phase-1-Studie bei 74 Patienten mit einem fortgeschrittenen bzw. metastasierten soliden Tumor ergab unter der Monotherapie mit PRS-343 eine ORR von 12%. Die DCR lag bei 52% (3% komplette Remission, 9% partielle Remission, 40% stabile Erkrankung). Mit einer höheren Dosierung konnte eine ORR von 40% und eine DCR von 70% erreicht werden. Die Substanz könnte Patienten mit einem HER2-positiven Tumor eine neue Perspektive bieten.

▼ PS

Quelle: ESMO Virtual Congress 2020, Abstracts #5240, 5250; 20.9.2020



Metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC)

Olaparib verbessert das Gesamtüberleben

Für Prostatakarzinom-Patienten mit genetischen Aberrationen im BRCA1-, BRCA2- oder ATM-Gen stellt die zielgerichtete Therapie mit PARP-Inhibitoren eine neue Behandlungsoption dar. In der PROfound-Studie zeigte sich ein Trend für eine Verbesserung des Gesamtüberlebens durch den Einsatz des PARP-Inhibitors Olaparib Lynparza®).

Eingeschlossen in diese Studie wurden 387 Patienten mit einem mCRPC. Die Randomisierung für Olaparib erfolgte im Verhältnis 2:1 mit Enzalutamid bzw. Abirateron. Die Patienten hatten mindestens eine genetische Aberration in einem von 15 vordefinierten Gen des homologen Reparaturapparats. Die Kohorte A umfasste Patienten mit BRCA1, BRCA2- oder ATM-Alterationen. In Kohorte B waren Patienten mit Aberration eines der 12 weiteren DNA-Reparaturgene. Sie erhielten randomisiert entweder Olaparib 300 mg zweimal täglich oder Enzalutamid bzw. Abirateron in der jeweiligen Standarddosierung. In der Kohorte A zeigte sich ein signifikanter Vorteil für Olaparib mit einer signifikanten Verbesserung des radiologischen PFS (7,4 vs. 3,6 Monate; $p < 0,0001$). Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 66%. Bzgl. der ORR betragen die Werte 33,3% vs. 2,3% ($p < 0,0001$). Auch das mediane Gesamtüberleben wurde in der Kohorte A signifikant verbessert (19,1 Monate vs. 14,7 Monate; HR 0,69; $p = 0,0175$). Auch bei der Analyse der Gesamtstudienpopulation (Kohorte A + B) zeigte sich eine Verbesserung des OS, die jedoch in der Kohorte B nicht signifikant war. Auch im Hinblick auf eine Verschlechterung tumorbedingter Schmerzen war Olaparib überlegen. «Diese Daten dürften zu einem Paradigmenwechsel bei mCRPC führen», so der Studienautor **Prof. Johann de Bono**, Sutton.

Quelle: ESMO Virtual Congress 2020, Abstract #6100, 21.9.2020

▼ PS

NSCLC

Neoadjuvante Immuntherapie enttäuscht

Der Frage, ob eine neoadjuvante Immuntherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor das Überleben von Patienten mit einem resezierbaren non-2-NSCLC wurde in zwei Studien (IONESCO- und PRINCEPS-Studie) nachgegangen.

Im Rahmen der IONESCO-Studie wurde das adjuvante Potential von Durvalumab untersucht. Die Studie wurde vorzeitig wegen einer 90-Tage-Übersterblichkeit im Durvalumab-Arm abgebrochen. Die Patienten hatten den Checkpoint-Inhibitor in 3 Zyklen vor der Operation, die zwischen zwei und 14 Tagen nach der letzten Infusion durchgeführt wurde, erhalten. 9% der Patienten verstarben. Bei 90% konnte eine komplette Resektion durchgeführt werden. 4 Patienten erreichten vor der Operation eine partielle Remission, 36 Patienten eine Stabilisierung und 6 Patienten zeigten eine Progression.

In der PRINCEPS-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Atezolizumab, das nur einmal gegeben wurde, in einem neoadjuvanten Setting geprüft. Es wurde keine deutliche pathologische oder radiologische Response beobachtet. Bei keinem Patienten musste die Operation verschoben werden und bei 29 von 30 Patienten konnte eine komplette Resektion durchgeführt werden. Bei 20 von 2 Patienten zeigte die Histologie des Resektats Veränderungen i.S. einer Immunreaktion. «Trotz dieser enttäuschenden Ergebnisse sollten wir das Konzept einer neoadjuvanten Immuntherapie noch nicht vollständig beiseite legen», so **Prof. Isabell Opitz**, Zürich.

▼ PS

Quelle: Abstract 12140 + 12150, virtueller ESMO-Kongress, 19.9.2020

Triple negatives Mammakarzinom

Atezolizumab verbessert bei PD-L1-Positivität auch langfristig das Überleben

Die Kombination von Atezolizumab plus nab-Paclitaxel hat die Therapie beim fortgeschrittenen bzw. metastasierten Triple-negativen Mammakarzinom wesentlich bereichert, ja man kann vom Beginn einer neuen Ära bei diesem prognostisch ungünstigen Tumor sprechen. Jetzt wurden erstmals Daten präsentiert, die auch eine Verbesserung des Langzeitüberlebens bei PD-L1-positiven Patientinnen zeigen.

In der Studie IMpassion 130 wird die Kombination von Atezolizumab plus nab-Paclitaxel beim metastasierten triple-negativen Mammakarzinom (TNBC) untersucht. In dieser Studie wurde die Überlebenszeit bei bisher unbehandelten Frauen durch die Kombination um 7,5 Monate im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie verlängert. Bei PD-L1-positiven Patientinnen betrug die Lebenszeit unter der kombinierten Chemo-Immuntherapie 25,4 Monate im Vergleich zu 17,9 Monate bei alleiniger Chemotherapie (HR 0,67). Doch bei PD-L1-negativen Patientinnen ergab sich kein Benefit (21,0 vs. 18,7 Monate, HR 0,87; $p = 0,077$). Die 3-Jahresüberlebensrate betrug bei Atezolizumab 36% und bei alleiniger Chemotherapie 22% bei PD-L1-Positivität. Beim Gesamtkollektiv ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied. «Das ist das erste Mal, dass für einen Checkpoint-Inhibitor auch ein längerfristiger Überlebensvorteil bei diesem Tumor und Vorliegen einer PD-L1-Positivität nachgewiesen werden konnte», so der Studienautor **Dr. Giampaolo Bianchini**, Mailand.

Quelle: Virtueller ESMO 2020, 19.9.2020, LBA 13

PS

Kaposi-Sarkom

Auch eine Indikation für eine Immuntherapie?

Die Immuntherapie mit PD-1-Inhibitoren hat die Behandlung des malignen Melanoms in revolutionärer Weise verbessert. Jetzt gibt es erste Hinweise dafür, dass diese Therapiestrategie auch bei anderen malignen Hauttumoren wie dem Kaposi-Sarkom wirksam sein könnte. Bei der Pathogenese dieses seltenen Hauttumors, der vorwiegend bei immundefizienten Patienten auftritt, spielt das Herpes-Virus 8 eine wichtige Rolle.

Dafür sprechen zumindest die Ergebnisse der KAPKEY-Studie. Mit dem PD-1-Inhibitor Pembrolizumab (Keytruda®) konnte eine Ansprechrates von > 30% erreicht werden. Von den 17 Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, erreichten 2 Patienten eine komplette und 10 Patienten eine partielle Remission. Die Patienten dieser Studie hatten vorher in 65% eine Chemotherapie und in 18% eine Interferon-Therapie erhalten. «Auch wenn die kurze Beobachtungsdauer und die kleine Patientenzahl noch keine abschliessende Bewertung erlauben, so sind diese Daten doch vielversprechend», so der Studienautor **Dr. Alona Zer**, Tel Aviv. Ein wichtiges Argument für die PD-1-Blockade sei die Toxizität der Chemotherapie.

Auch für das fortgeschrittene Basalzellkarzinom gibt es erste positive Daten bzgl. Immuntherapie. Das gleiche gilt für das fortgeschrittene Stachelzellkarzinom. Bei diesem Tumor konnte mit dem PD-1-Inhibitor Cemiplimab eine ORR von 31% erzielt werden bei einer geschätzten 12 monatigen Dauer des Ansprechens von 85%.

Quelle: ESMO Virtual Congress 2020, LBA47 und Abstract #1077MO, 21.9.2020

PS

Primär nicht-resezierbares hepatozelluläres Karzinom

FOLFOX oder TACE?

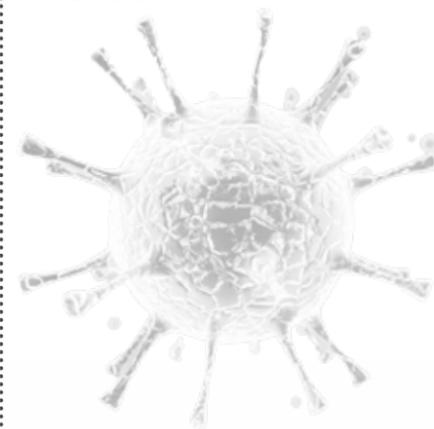
Bei Patienten mit einem primär nicht-resezierbaren HCC verlängert eine hepatische intraarterielle Chemotherapie (HAIC) plus einer Chemotherapie mit Oxaliplatin, Fluorouracil und Leukovorin (FOLFOX) im Vergleich mit der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) das Gesamtüberleben.

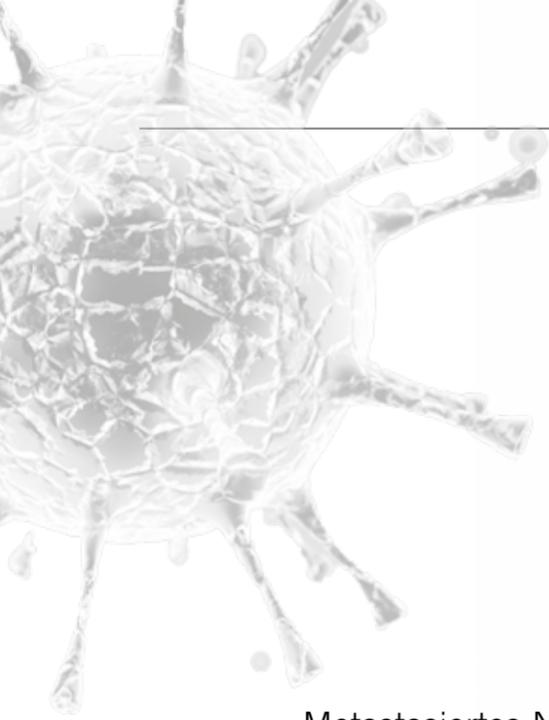
Eingeschlossen in die Studie wurden 315 Patienten mit einem primär nicht-resezierbaren HCC ohne makrovaskuläre Infiltration oder extrahepatische Metastasen. Sie erhielten randomisiert entweder HAIC plus FOLFOX oder TACE.

Dabei erwies sich HAIC plus FOLFOX effektiver als TACE. Das mediane OS betrug bei HAIC plus FOLFOX 23,1 Monate im Vergleich zu 16,07 Monate unter TACE (HR 0,58; $p < 0,001$). Beim PFS standen 9,63 Monate unter HAIC plus FOLFOX 5,4 Monate mit TACE gegenüber. Bei der ORR waren es 48,4% vs. 32,7%. Unter HAIC plus FOLFOX konnten im weiteren Verlauf 23% der Patienten einer Resektion zugeführt werden, bei TACE waren es nur 11,5%. Behandlungsbezogene Nebenwirkungen wurden unter HAIC plus FOLFOX bei 19%, unter TACE bei 30% beobachtet. Somit konnte eindeutig gezeigt werden, dass bei einem primär nicht-resezierbaren HCC die HAIC plus FOLFOX einer TACE überlegen ist.

PS

Quelle: ESMO Virtual Congress 2020, Abstract #9810, 20.9.2020





Metastasiertes Nierenzellkarzinom (mRCC)

Die Kombination Nivolumab plus Cabozantinib ist eine neue First line-Option

Im Rahmen der Phase-3-CheckMate 9ER-Studie wurden in einem randomisierten Design bei Patienten mit einem metastasierten Nierenzellkarzinom die beiden Substanzen Nivolumab und Cabozantinib in der Erstlinientherapie mit Sunitinib verglichen. Beide Substanzen, nämlich Nivolumab und Cabozantinib, hatten sich in früheren Studien als Monotherapie im Rahmen einer Second line Therapie bewährt.

Das Ergebnis, auf einen kurzen Nenner gebracht, lautet: Die Kombination erwies sich in der First line dem bisherigen Standard, nämlich Sunitinib, überlegen und zwar bezgl. PFS, OS und ORR. Die Überlegenheit der Kombination war in allen Subgruppen unabhängig von Alter, Geschlecht, PD-L1-Expressionslevel, der Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe und dem Vorhandensein von Knochenmetastasen nachweisbar. Unter der Kombination war das Risiko für eine Progression des Tumorleidens oder Tod um 50% niedriger, die Mortalität um 40% niedriger und die Ansprechrate doppelt so hoch im Vergleich zur Monotherapie mit Sunitinib. Doch mehr als 50% der Patienten in der Kombinationsgruppe benötigten eine Dosisreduktion beim Cabozantinib wegen toxischer Nebenwirkungen. Aber nur 3% mussten in der Kombinationsgruppe und 9% in der Sunitinib-Gruppe die Therapie ganz abbrechen. Die Gesamtrate an Nebenwirkungen war in beiden Gruppen vergleichbar, doch unter der Kombination traten häufiger Leberschäden auf. Was die autoimmunologischen Nebenwirkungen betrifft, so benötigten 19% der Patienten in der Kombinationsgruppe ein Kortikosteroid, aber nur 4% länger als 30 Tage. «Die Ergebnisse sprechen dafür, dass diese Kombination wirksam und sicher ist und somit eine Evidenz-basierte Option darstellt» so der Studienautor **Dr. Toni K. Choueiri**, Boston. Doch ein direkter Vergleich der heute zur Verfügung stehenden Kombinationen (2 Checkpoint-Inhibitoren oder 1 Checkpoint-Inhibitor plus 1 Angiogenese-Inhibitor) gibt es bisher nicht.

Quelle: Pressekonferenz: 19.9.2020, ESMO 2020

▼ PS

NSCLC

Was tun bei einer Progression unter TKIs?

TKIs haben die Behandlungsmöglichkeiten beim fortgeschrittenen NSCLC bei nachgewiesener EGFR-Mutation wesentlich verbessert. Doch wenn es darunter zu einer Progression kommt, stellt sich die Frage: Was tun, um die TKI-Resistenz zu überwinden?

Präklinische und klinische Daten sprechen dafür, dass EGFR-TKIs und VEGF-Inhibitoren synergistisch wirken», so **Professor Martin Reck**, Grosshansdorf. Die klinischen Daten bzgl. einer Kombination dieser beiden Wirkprinzipien seien jedoch inkonsistent. Positive Daten gibt es für die Kombination eines EGFR-TKI der ersten Generation mit Bevacizumab. Enttäuschende Ergebnisse zeigten sich mit dem EGFR-TKI der dritten Generation Osimertinib in Kombination mit dem VEGF-Inhibitor Bevacizumab. Die ORR war unter der Kombination zwar etwas höher (72% vs. 55%), doch das PFS war unter der Kombination kürzer (9,4 Monate vs. 13,5 Monate). «Trotz dieser enttäuschenden Ergebnisse sollte man diese Strategie weiter verfolgen auch mit neuen TKIs», so Reck.

In einer zweiten Studie (Rain-701-Studie) wurde Tarloxotenib, ein pan-ErbB-Inhibitor, bei Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC mit einer Exon 20-Insertion und einer HER2-Treiber-Mutation und bei anderen soliden Tumoren mit einer NRG1/ERBB-Genfusion geprüft. Die Patienten hatten unter einer Platin-basierten Chemotherapie eine Progression entwickelt. Von den 11 Patienten mit einer Exon 20-Insertion konnte bei 6 Patienten eine Stabilisierung erreicht werden. Von den 9 Patienten mit HER2-Treiber-Mutation erreichten zwei eine partielle Remission und vier eine Stabilisierung.

In einer dritten Studie wurde das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Patritumab deruxtecan, welches gegen HER3 gerichtet ist, untersucht und zwar bei 56 Patienten mit einem EGFR-mutierten NSCLC nach einer TKI-Therapie und einer Platin-basierten Chemotherapie «Die HER3-Expression ist nicht selten assoziiert mit einer Resistenz gegenüber TKIs. Die ORR betrug 25%, eine komplette Remission erreichten 2%, eine partielle Remission 23% und eine Stabilisierung der Erkrankung 45%. «Die Daten sprechen dafür, dass eine HER3-targeted Therapie gerade bei einer TKI-Resistenz ein sinnvoller neuer Ansatz darstellen könnte», so Reck.

Quelle: ESMO Virtual Congress 2020, Abstract #12590, LBA61 und LBA62

▼ PS

COVID-19-Infektion

Eine grosse Herausforderung auch für die Onkologen

Die Verschiebung oder die Unterbrechung von notwendigen onkologischen Untersuchungen und Therapie aus Angst vor einer COV-19-Infektion sind ein grosses Problem, weil sich dadurch die Prognose solcher Patienten verschlechtert. Es besteht nämlich die Gefahr, dass der Tumor erst verspätet also in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird. Aber auch bei den Onkologen hat die Infektion Spuren interlassen.

Welche genauen Auswirkungen die Covid-19-Pandemie für onkologische Patienten haben wird, kann im Moment noch niemand genau abschätzen, zumal die Dunkelziffer für solche Vorkommnisse hoch sein dürfte», so Dr. Stefan Zimmermann, ESMO Press Officer. Zur Zeit sei es aber legitim danach zu fragen, welche Verantwortung die Onkologen dabei zu tragen hätten. Auch jenseits der eigentlichen Infektion habe COVID-19 die Aufmerksamkeit auf die Versorgungssituation onkologischer Patienten gelenkt.

Bei einer Umfrage in onkologischen Zentren aus 18 europäischen Ländern berichteten 60,9% dieser Tumorzentren eine Beeinträchtigung ihrer klinischen Aktivitäten in der Onkologie während der Hochzeit der Infektion, 64,2% gaben eine onkologische Unterversorgung an und 37% erwarteten eine Abnahme wissenschaftlicher Aktivitäten bei Studien in diesem Jahr. Von der Unterversorgung betroffen waren in erster Linie chirurgische Eingriffe (in 44,1% der Zentren) gefolgt von der Chemotherapie (in 25,7% der Zentren) und der Strahlentherapie (in 13,7% der Zentren). Auch die palliative Versorgung war betroffen (in 32,1% der Zentren). Eine andere Erhebung in 356 Tumorzentren zeigte, dass in jedem zweiten dieser Zentren COVID-19-Infektionen bei Patienten und/oder Personal aufgetreten sind. 55% der Zentren hatten ihre Kapazitäten für elektive Massnahmen bereits zu Beginn der Pandemie vorsorglich zurückgefahren, 20% im weiteren Verlauf wegen Überlastung, 19% wegen Fehlens

notwendiger Schutzmassnahmen, 18% wegen personeller Engpässe im Pflegebereich und 9,5% wegen eines Ärztemangels. In 46% der Zentren wurde bei mehr als 10% der Patienten mindestens ein Chemotherapie-Zyklus ausgesetzt, in einigen Zentren waren bis zu 80% davon betroffen.

Erfreulicherweise reagierte die überwiegende Mehrzahl der Kliniken mit digitalen Lösungen wie den virtuellen Tumorboards (in 93% der Zentren) auf diese Herausforderung. 68% der Kliniken versorgten ihre Patienten sogar zu Hause, soweit das möglich war, um eine Therapieunterbrechung zu vermeiden. «Die Pandemie stellt gerade für die Onkologie eine besondere Herausforderung dar. Dabei gilt es auch neue Strukturen zu finden, um eine Unterversorgung und die damit verbundenen Risiken zu umgehen», so Dr. Abdul-Rahman Jazieh, Saudi Arabien.

Aber nicht nur bei Patienten sondern auch bei Onkologen hat das Virus Spuren hinterlassen: 38% der Onkologen entwickelten ein Burn-out, 25% eine Distress-Reaktion und 66% gaben an, nicht so leistungsfähig zu sein wie vor der Pandemie. Ein Vergleich der einzelnen europäischen Ländern zeigte, dass das Ausmass der psychischen Beeinträchtigung bzw. die Abnahme der beruflichen Leistungsfähigkeit bei den Ärzten mit der COVID-19-Mortalität in diesem Land korrelierte. Risikofaktoren für ein Burn-out waren eine zu lange Arbeitszeit, geringe Resilienz und die Sorge um das eigene Wohlbefinden. «Dies zeigt, dass Ärzte Hilfe brauchen sowohl i.S. der Prävention als auch i.S. eines Coaching bzw. einer Intervention», so Dr. Susanne Banerjee, London. Nur so könne eine optimale Patientenversorgung unter diesen aussergewöhnlichen Bedingungen gelingen. Ziel müsse es sein, dass jeder onkologische Patient auch in Zeiten von Corona zeitgerecht bestmöglich diagnostiziert und behandelt werde.

PS

Quelle: Pressekonferenz 14.9.2020, virtueller ESMO 2020

Covid-19-Infektion

Schlechtere Prognose bei Tumorpatienten

Die Prognose einer Covid-19- Infektion scheint bei Tumorpatienten schlechter zu sein als bei Nicht-Tumorpatienten. Dafür sprechen die Ergebnisse einiger Registerstudien.

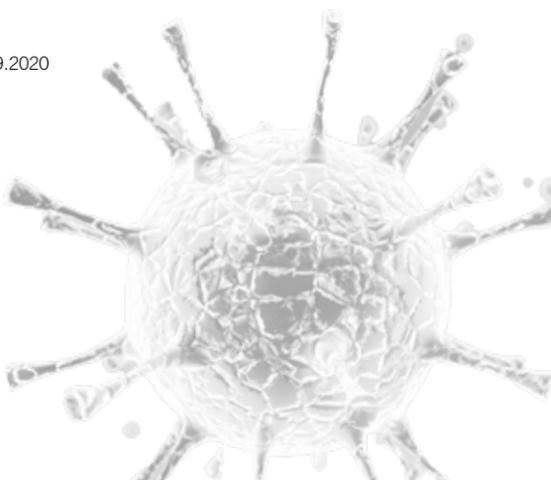
Insgesamt gibt es nur wenige Daten, die darüber Aufschluss geben könnten, wie sich die Prognose einer Covid-19-Infektion bei Tumorpatienten im Vergleich zu Nicht-Tumorpatienten verhält. In einer grossen europäischen Registerstudie wurden die Daten von 5,346 Patienten mit einem Tumorleiden in der Vorgeschichte und von 1,680 Tumor-Patienten, die aktuell unter einer Tumortherapie standen, ausgewertet. Alle diese Patienten hatten sich zusätzlich mit Covid-19 infiziert. Ein Vergleich mit Nicht-Tumor-Patienten, die mit Covid-19 infiziert waren, ergab eine Übersterblichkeit für die Tumorpatienten (HR 1,62). Die Mortalität der Patienten mit einem Tumorleiden in der Vorgeschichte und einer Covid-19-Infektion lag bei 44,3%. Bei denjenigen Patienten, die noch in Behandlung waren, betrug diese 42,3% im Vergleich zu 29,5% bei den Nicht-Tumorpatienten (n=59,568).

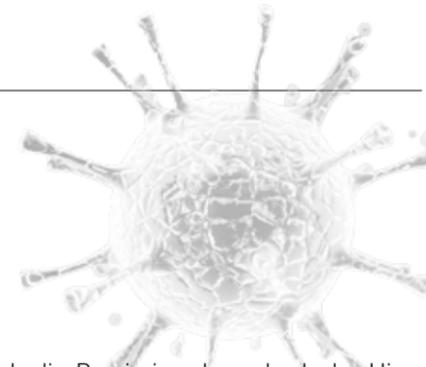
In einer anderen internationalen Registerstudie bei 1,012 Patienten mit einem Lungenkarzinom mussten 72% dieser Patienten hospitalisiert werden, 47% entwickelten eine Pneumonie und 32% verstarben an der Infektion. Patienten mit einem Lungenkarzinom sind besonders gefährdet, eine Covid-19-Infektion zu akquirieren, wobei das Alter, das Rauchen und die kardiopulmonalen Begleiterkrankungen die entscheidende Rolle spielen. Auch wurde die antitumoröse Therapie wegen Corona im Durchschnitt mit einer Verzögerung um 21 Tage begonnen. Als ungünstige Prädiktoren erwiesen sich Alter > 65 Jahre, aktives Rauchen, höheres Tumorstadium, schlechter Allgemeinzustand und eine Steroidtherapie vor der Covid-19-Infektion. Eine Chemotherapie oder eine Therapie mit einem TKI hatte überraschenderweise in dieser Erhebung keinen Einfluss auf die Mortalität.

In einer weiteren Analyse bei 3,899 Tumorpatienten betrug die Mortalität einer Covid-19-Infektion im Gesamtkollektiv 15%, bei den hospitalisierten Patienten 25%. Risikofaktoren bei den Laborwerten waren eine zu niedrige oder zu hohe Lymphozytenzahl, eine erhöhte Neutrophilen-Zahl und erhöhte Werte für Kreatinin, D-Dimere, hs-Troponin und CRP.

PS

Quelle: ESMO Virtual Congress 2020, Abstract #16700, LBA75, LBA72 21.9.2020





NSCLC

CROWN-Studie: Lorlatinib ist Crizotinib überlegen

Im direkten Vergleich mit Crizotinib verbessert der ALK-Tyrosinkinase-Inhibitor Lorlatinib das PFS beim ALK+ NSCLC, so das Ergebnis einer Interimsanalyse der CROWN-Studie.

Aufgenommen in diese open label Phase-3-Studie 295 bisher nicht-behandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen ALK+ NSCLC Stadium IIIb/IV. Sie erhielten randomisiert 100 mg Lorlatinib einmal täglich oder 250mg Crizotinib zweimal täglich.

Eine Zwischenanalyse bei einem medianen Follow up von 18,3 Monaten für Lorlatinib und für Crizotinib von 14,8

Monaten ergab eine Überlegenheit von Lorlatinib. Lorlatinib führte im Vergleich zu Crizotinib zu einer Verbesserung des PFS um 72%. Das mediane PFS war bei Lorlatinib noch nicht erreicht, bei Crizotinib betrug es 9,3 Monate. Die mediane 12-Monats-PFS-Rate lag unter Lorlatinib bei 78,2%, unter Crizotinib nur bei 38,7%. Auch die Intensität des Ansprechens spricht für Lorlatinib. 76% der Patienten entwickelten unter Lorlatinib eine komplette oder partielle Remission, unter Crizotinib waren es nur 58%, wobei aber keine komplette Remission dokumentiert wurde.

Bei Hirnmetastasen zeigten unter Lorlatinib 82% eine komplette oder partielle Remission, unter Crizotinib waren

es nur 23%. Auch die Remissionsdauer bzgl. der Hirnmetastasen war länger (noch nicht erreicht vs. 9,4 – 11,1 Monate). Die Rate an schweren Nebenwirkungen Grad 3/4 lag unter Lorlatinib bei 72,5% im Vergleich zu 55,6% unter Crizotinib. «Diese Daten sprechen eindeutig für Lorlatinib als First line-Standard», so der Studienautor Prof. B. Salomon, Tel Aviv.

PS

Quelle: Solomon B et al., ESMO Virtual Congress 2020, LBA2, 19.9.2020

Neuroendokrine Tumore (NET)

Surufatinib ist eine neue Option

Die Behandlung der NET macht Fortschritte. Dies gilt sowohl für neue TKIs, die neue Peptid-Rezeptor Radionuklid-Strategie und die Immuntherapie.

NET werden immer noch zu spät diagnostiziert und es gibt auch Fehldiagnosen. In den letzten Jahren wurden eine Reihe neuer Substanzen für die Therapie dieser Tumore entwickelt. Dazu gehört Surufatinib, ein neuer Multikinase-Inhibitor, der an GFR, FGFR und CSF-1 adressiert. Im Rahmen der SANET-P-Studie wurde diese Substanz geprüft. Es fand sich ein signifikanter Vorteil

bei pankreatischen und gastrointestinalen NETs, die mit Everolimus und/oder Sunitinib vorbehandelt waren. Das PFS war signifikant länger als bei Placebo, nämlich 10,9 Monate unter Surufatinib vs. 3,7 Monate unter Placebo.

Auch bei der ORR war Surufatinib wirksamer als Placebo. Die häufigsten AEs waren Hypertonie und Proteinurie. «Zum ersten Mal gibt es eine Evidenz für eine Effektivität von Surufatinib nach einer Progression unter dem mTOR-Inhibitor», so der Studienautor Dr. Nicola Fazio, Mailand. Es sei sinnvoll, diese neue Substanz in Kombination auch mit PD-1-Inhibitoren weiter zu erforschen.

In der klinischen Entwicklung befindet sich auch der neue Somatostatin-Antagonist Lu-satoreotide tetraxetan. In der DUNE-Studie wurde die Kombination Durvalumab plus Tremelimumab geprüft. Die Ergebnisse sind nicht ermutigend. Dagegen wurde für die Kombination Ipilimumab plus Nivolumab in der DART-Studie eine leichte Wirksamkeit dokumentiert.

PS

Quelle: ESMO Virtual Congress 2020, Abstracts #11560, 11570, 19130, 11600. 20.9.2020

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.

(Die Herausgeber)

DGHO 2020 BASEL

Kongressausgabe der info@onkologie

DGHO 2020

Mehr Wissenschaft – mehr Hoffnung

Die Corona-Pandemie bestimmt seit Monaten weltweit die Agenda. Vor dem Hintergrund des aktuellen Infektionsgeschehens und der bestehenden Abstands- und Sicherheitsbestimmungen fand die Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO 9. bis 11. Oktober 2020) erstmals virtuell statt. Der Formatwechsel änderte nichts an der hohen wissenschaftlichen Qualität und Attraktivität des länderübergreifenden Kongresses. Es wurden neueste Daten aus der Grundlagen-, der angewandten und der translationalen Forschung sowie innovative Behandlungsansätze aus den Bereichen der Diagnostik und Therapie von Blut- und Krebserkrankungen vorgestellt.

COVID-19: Ein neuer Komorbiditätsfaktor in der Krebsmedizin

Die breite Berücksichtigung des Themas beim Kongress trägt dem Umstand Rechnung, dass die Auseinandersetzung mit dem COVID-19 gerade für onkologische und hämatologische Patienten ein höchst relevantes Thema darstellt“, so Professor Markus Manz, Zürich. „Wir lernen Tag für Tag dazu, wie wir den Umgang mit SARS-CoV-2 als ein neues von bereits vielen zu beachtenden Elementen in die Diagnostik und Therapie integrieren müssen“. In kürzester Zeit wurde eine Onkopedia-Leitlinie erstellt und diese wird kontinuierlich aktualisiert. Daran könne man auch gut ablesen, wie exzellent die Zusammenarbeit zwischen schweizerischen, österreichischen und deutschen Kollegen funktioniert, so Manz. Gefragt sei gerade hier eine Interdisziplinarität und Interprofessionalität.

Positive Erfahrungen mit der CAR-T-Zell-Therapie

Zu den grossen innovativen Entwicklungen in der Hämato-Onkologie gehört sicherlich die CAR-T-Zell-Therapie. Darunter versteht man die Immuntherapie mit chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen, den sogenannten CAR-T-Zellen. „Diese Therapie hat neue Perspektiven für eine gezielte Immuntherapie mit kurativen Potential eröffnet“, so Professor Lorenz Trümper, Göttingen. Etabliert ist diese Therapie bereits bei Patienten mit refraktären/rezidierten aggressiven B-Zell-Lymphomen und refraktären/rezidierten B-Linien-ALL. Als Nächstes wird die Zulassung von CAR-T-Zellen beim Multiplen Myelom erwartet. Bei Patienten mit einem stark vorbehandelten MM konnten mit der CAR-T-Zell-Therapie hohe Remissionsraten mit zum Teil mehr als 50 Prozent an kompletten Remissionen erreicht werden und auch das progressionsfreie Überleben war deutlich länger als bei allen anderen bisher verfügbaren Medikamenten.

Die CAR-T-Zellen sind in der Schweiz angekommen. In Zusammenhang mit der Einführung dieser innovativen, aufwendigen und teuren Therapie treten übergeordnete Fragen der Versorgung auf: Wie viele CAR-T-Zell-Zentren sind für eine optimale Versorgung erforderlich? Welche Qualitätskriterien sind sinnvoll? Wie können Daten über die Wirksamkeit im Vergleich zu anderen innovativen Therapien generiert werden? Ist die Durchführung von ambulanten Therapien ausreichend sicher?

Onkopedia-Leitlinie: Therapie invasiver Pilzinfektionen

Bei Patienten mit einer Krebserkrankung stellen invasive Pilzkrankungen bzw. Mykosen weiterhin eine prognostisch relevante Komplikation im Rahmen der Grunderkrankung bzw. der antineoplastischen Therapie dar, die mit einer hohen Rate an Morbidität und Letalität verbunden ist. Diese führen nicht selten zu einer Verzögerung bei der Fortsetzung der antineoplastischen Therapie oder auch bei der Durchführung einer Stammzelltransplantation, da die Patienten durch die invasive Mykose lebensgefährlich erkrankt sind. Die jetzt vorgestellte neue Leitlinie stellt einen Rahmen dar für die Behandlung der häufigsten invasiven Mykosen bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen.

Die grundsätzliche Ausrichtung der Behandlungsstrategie bleibt unverändert die empirische antimykotische Therapie bei Patienten mit antibiotikarekräftigem Fieber in der Neutropenie. Allerdings geht der Trend deutlich in Richtung einer zielgerichteten Therapie nach entsprechender Diagnostik (z.B. präemptive Therapie bei Nachweis von Biomarkern oder gezielte Behandlung nach histologisch oder kulturell nachgewiesener invasiver Pilzkrankung). Diese Strategie umfasst nicht nur die medikamentöse antimykotische Therapie, sondern auch interventionelle und operative Massnahmen.

Grosse Fortschritte bei der CLL

«Die Therapie der chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) hat in den letzten Jahren durch die Implementierung neuer Substanzen grosse Fortschritte erfahren», so Professor Sebastian Böttcher, Rostock. Dazu gehören der Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor Ibrutinib und der BCL2-Antagonist Venetoclax. Mit diesen Substanzen besteht die Möglichkeit einer Chemotherapie-freien Therapie. Für die Erstlinientherapie stehen nun neben einer Immunchemotherapie eine Dauertherapie mit Ibrutinib und eine zeitlich begrenzte Therapie mit der Kombination Venetoclax plus Obinutuzumab zur Verfügung.

Die CLL ist die häufigste Leukämie im Erwachsenenalter mit einer Inzidenz von 4.1/100.000 Menschen. Männer sind häufiger betroffen und das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren. Dabei handelt es sich um eine lymphoproliferative Erkrankung, die durch das Vorliegen von $\geq 5 \times 10^9/l$ monoklonalen, typischerweise CD5-positiven Lymphozyten im peripheren Blut über einen Zeitraum von mehr als 3 Monate charakterisiert ist. Die Erkrankung wird nicht selten zufällig diagnostiziert. In fortgeschrittenen Fällen präsentieren sich betroffene Patienten mit einer symptomatischen Lymphadenopathie, einer Hepatosplenomegalie, einer B-Symptomatik und/oder einer Zytopenie.

Molekulargenetik ist unverzichtbar

Für die Diagnosestellung ist neben dem Differentialblutbild und dem Blutausschuss eine Durchflusszytometrie zum Nachweis monoklonaler, typischerweise CD5/CD22-positiver B-Lymphozyten erforderlich. Auch eine genetische Risikostratifizierung ist heute unverzichtbar, da eine solche eine hohe prognostische Aussagekraft hat und somit auch ent-

scheidend für die Wahl der geeigneten Therapie ist. In Abhängigkeit von der geplanten Therapie sind weitere Laborparameter notwendig: Haptoglobin und Coombs-Test bei Verdacht auf Hämolyse und vor Einleitung einer Fludarabin-haltigen Therapie, GFR bei geplanter Fludarabin-Therapie und die quantitative Bestimmung der Immunglobuline bei Verdacht auf eine Immundefizienz.

Die molekulargenetische Untersuchung, die immer vor Einleitung der Therapie durchgeführt werden sollte, umfasst die Bestimmung des TP53-Mutationsstatus bzw. einer del17p und des IGHV-Mutationsstatus («immunglobulin heavy-chain variable»). Ein unmutierter IGHV-Status bedeutet eine raschere Proliferation der CLL-Zellen und somit eine ungünstigere Prognose. Das gleiche gilt für eine Veränderung am TP53-Gen, welche in Form einer Deletion am Chromosom 17p und einer begleitenden Mutation am anderen Allel oder auch in Form einer alleinigen TP53-Mutation auftreten kann.

Bessere Prognoseabschätzung mit dem CLL-IPI

Die Stadieneinteilung erfolgt auf der Basis des klinischen Bildes, nämlich der körperlichen Untersuchung und dem Blutbild anhand der Binet- oder Rai-Klassifikation. Die prognostische Wertigkeit dieser klinischen Klassifikation hat aber angesichts der Tatsache, dass heute neue serologische und genetische Marker zu Verfügung stehen, an Bedeutung verloren. Der wichtigste Risikofaktor ist die Mutation des TP53-Gens bzw. del17p. Diese Mutation geht mit einem kürzeren progressionsfreien Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) insbesondere bei der Therapie mit einer Chemoimmuntherapie einher. Auch dem Beta2-Mikroglobulin kommt eine prognostische Aussagekraft zu. Diese neuen Biomarker haben Eingang gefunden in den CLL-IPI (CLL International Prognostic Index), der eine zuverlässigere Abschätzung des Krankheitsverlaufs ermöglicht.

Therapieindikation nur in fortgeschrittenen Fällen

Asymptomatische Patienten im frühen Stadium benötigen keine Therapie. Für junge Patienten ohne Begleiterkrankungen galt über viele Jahre die Immunchemotherapie aus Fludarabin, Cyclophosphamid und dem CD20-Antikörper Rituximab (FCR) als der Goldstandard, nachdem in einer Studie eine Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Kombinationschemotherapie (FC) nachgewiesen werden konnte. Es profitierten vor allem Patienten mit einem mutierten IGHV-Status. Bei ihnen lag die Progressionsfreiheit nach 12 Jahren bei 50%.

Doch bei Patienten über 65 Jahre empfiehlt sich wegen der nicht unerheblichen Toxizität von FCR die deutlich verträglichere Kombination aus Bendamustin und Rituximab. Bei älteren Patienten mit ausgeprägter Komorbidität ist eine weitere Deeskalation der Therapie, genauer gesagt die Kombination aus Chlorambucil und Obinutuzumab, empfehlenswert. Diese Kombination erwies sich in der CLL11-Studie einer Chlorambucil-Monotherapie im Hinblick auf das PFS und das OS als deutlich überlegen.

Neue Substanzen für die Erstlinientherapie

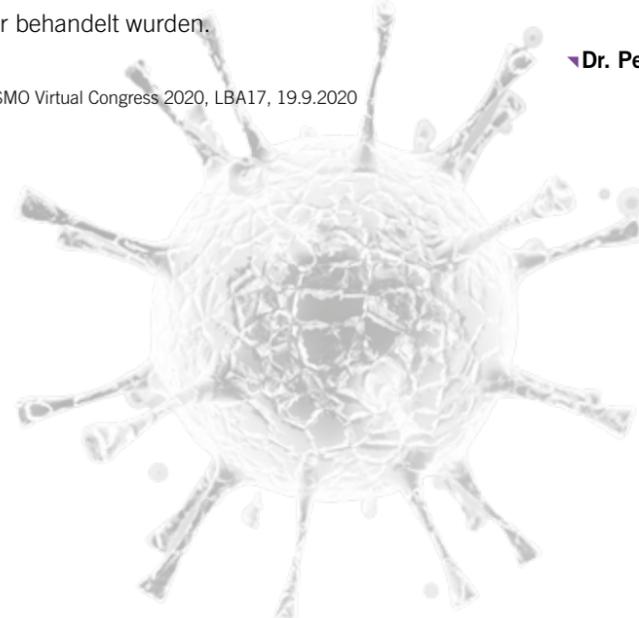
Durch die Einführung neuer zielgerichteter Substanzen in den letzten Jahren hat die Behandlung der CLL große Fortschritte erfahren, zumal jetzt eine Chemotherapie-freie Therapie möglich ist. Dazu gehören der Bruton-Tyrosinkinaseinhibitor Ibrutinib und der BCL2-Antagonist Venetoclax. Diese Substanzen haben in zunehmendem Mass Einzug

gehalten in die Erstlinientherapie insbesondere bei Patienten mit einer rasch proliferierenden CLL und unmutiertem IGHV-Status. In der Resonate-2-Studie wurde Ibrutinib mit einer Chlorambucil-Monotherapie bei über 65-Jährigen verglichen. Ibrutinib erwies sich als deutlich überlegen (PFS nach 2 Jahren: 89 vs. 34%). In der ECOG-E1912-Studie wurde in der Erstlinie bei Patienten unter 70 Jahre die Kombination Ibrutinib plus Rituximab mit der Standardchemotherapie FCR oder BR verglichen. Nach 3 Jahren zeigte sich in der Ibrutinib-Gruppe ein Überlebensvorteil (OS: 98,8 vs. 91,5%). In der Alliance-Studie wurden Ibrutinib allein und Ibrutinib plus Rituximab mit Bendamustin plus Rituximab verglichen. Auch hier fand sich eine Überlegenheit von Ibrutinib gegenüber der Chemoimmuntherapie, doch die zusätzliche Gabe von Rituximab brachte im Vergleich zur Ibrutinib-Monotherapie keinen Vorteil.

Die Wirksamkeit des BCL2-Inhibitors Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab wurde im Rahmen der CLL14-Studie bei 432 Patienten mit einem medianen Alter von 72 Jahren getestet und zwar im Vergleich mit Chlorambucil plus Obinutuzumab. Die Rate an kompletten Remissionen bzw. nicht-nachweisbarer MRD im Knochenmark lag in der Ibrutinib-Gruppe bei 50 vs. 76% mit Chlorambucil plus Obinutuzumab. Grundsätzlich sollte sich die Wahl der Erstlinientherapie außer am Genprofil auch am Alter, an den Komorbiditäten und dem Patientenwunsch orientieren. Aber auch das Nebenwirkungsprofil muss berücksichtigt werden. Bei Ibrutinib sind dies Vorhofflimmern, arterielle Hypertonie und Blutungen. Bei Venetoclax muss wegen der dramatischen Reduktion der Tumormasse mit einem Tumor-Lyse-Syndrom gerechnet werden, so dass die Substanz langsam über 5 Wochen aufdosiert werden muss.

Welche Rezidivtherapie?

Bei der Wahl der geeigneten Rezidivtherapie ist neben den patientenindividuellen Faktoren auch der Zeitpunkt des Rezidivs entscheidend. Grundsätzlich gilt, dass bei Rezidiven, die innerhalb von 36 Monaten nach der Erstlinientherapie auftreten, die Therapie wiederholt werden kann, wenn bei der erneuten TP53-Mutation/-Deletion keine Veränderung aufgetreten ist. Zugelassen im Rezidiv sind eine Dauertherapie mit Ibrutinib und eine auf 24 Monate begrenzte Therapie mit der Kombination Venetoclax plus Rituximab sowie die Kombination Idelalisib plus Rituximab. In der MURANO-Studie führte die Chemotherapie-freie, über 2 Jahre begrenzte Therapie mit Venetoclax plus Rituximab zu einer PFS nach 4 Jahren von 57,3%, obwohl die Patienten nach median 22 Monaten nicht mehr behandelt wurden.



Dr. Peter Stiefelhagen

Quelle: ESMO Virtual Congress 2020, LBA17, 19.9.2020



I M P R E S S U M

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

BERICHTERSTATTUNG
 Dr. med. Peter Stiefelhagen (PS)
 Eleonore E. Droux (ED)
 Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

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

VERLEGERIN & PUBLIZISTISCHE LEITUNG
 Eleonore E. Droux

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

CHEFREDAKTION
 Thomas Becker

REDAKTION
 Eleonore E. Droux
 lic. phil. Regula Patscheider

GRAFIK & GESTALTUNG
 Anny Bardill, Laura Recupido

GERICHTSSTAND & ERFÜLLUNGSSORT
 Zürich

DRUCK:
 Werner Druck & Medien AG
 Kanonengasse 32 • 4001 Basel

ISSN: 1664-8390

Beilage zu «info@onkologie»

REIMBURSED¹

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

1x daily



*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.swissmedicinfo.ch. Juli 2019

Zejula[®]
niraparib
capsules 100 mg

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.swissmedicinfo.ch. Please report adverse drug reactions at pv.swiss@gsk.com.

Eine Chance auf Langzeitüberleben^{1,2}



als Kombinationstherapie bei

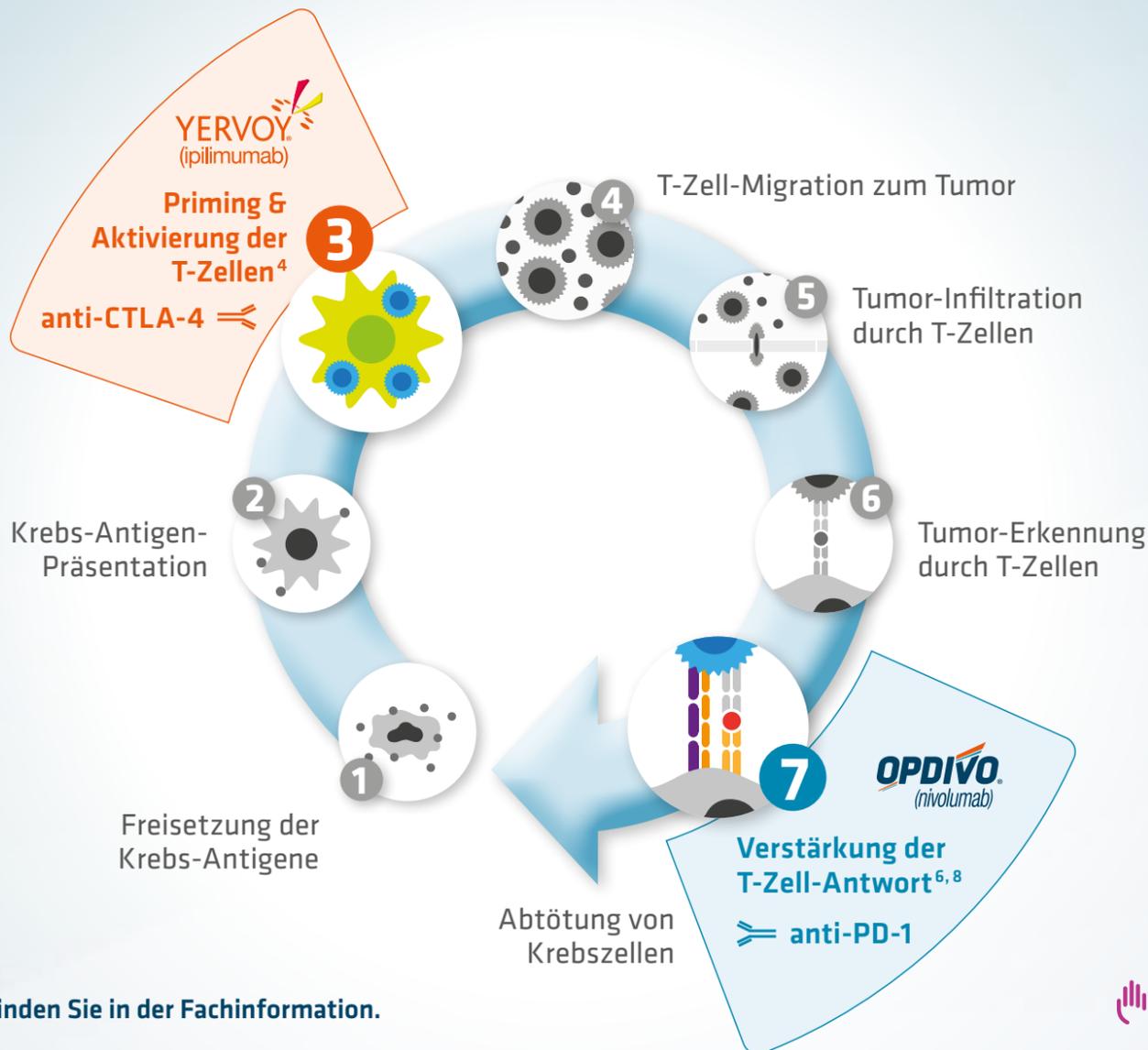
- metastasiertem Melanom
- Nierenzellkarzinom
- Kolorektalkarzinom



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.swissmedicinfo.ch 2. YERVOY®-Fachinformation, www.swissmedicinfo.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, 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, verminderter Appetit, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hyperkalziämie, 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 AST, erhöhte ALT, erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhtes Gesamt-Bilirubin, Hepatitis, erhöhte alkalische Phosphatase, Leberversagen, Ausschlag, Pruritus, Dermatitis, Erythem, Vitiligo, Urtikaria, Alopezie, toxische epidermale Nekrolyse, Arthralgie, Schmerzen im Bewegungsapparat, Arthritis, Rhabdomyolyse, Myositis (inkl. Polymyositis), erhöhtes Kreatinin, Nierenversagen (inkl. akuter Nierenerschädigung), tubuläre interstitielle Nephritis, 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.swissmedicinfo.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: Das 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. 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, Bronchitis, aseptische Meningitis, infusionsbedingte Reaktion, Graft-versus-Host Disease, hämophagozytische Lymphohistiozytose, 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, verminderter Appetit, Dehydratation, Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Hypokalziämie, 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, Hypotonie, Hautrötungen, 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, 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.swissmedicinfo.ch