

Unabhängige Schweizer Fortbildungs-Zeitschrift für Onkologie und Hämatologie
OFFIZIELLES ORGAN der **ONCOsuisse**

info@ONCO-SUISSE

FORTBILDUNG

Neue Entwicklungen in der Nuklearmedizin:
Das Prostatakarzinom im Fokus am ESMO 2024
Prof. Dr. med. Niklaus Schaefer

Aktuelles zur Therapie von Desmoiden
Prof. Dr. med. Bernd Kasper

JOURNAL WATCH

Prof. Dr. med. Christoph Renner, Prof. Dr. med. Beat Thürlimann

WISSEN AKTUELL

ESMO 2024 – Urothelkarzinom

FORUM ONCOSUISSE

Aktuelle Krebspolitik

Chefredaktor



Prof. Dr. med.
Roger von Moos

Editoren



Prof. em. Dr. med.
Thomas Cerny



Prof. Dr. med.
Daniel Aebersold



Prof. Dr. med.
Jakob R. Passweg



Prof. Dr. med.
Christoph Renner



Prof. em. Dr. med.
Beat Thürlimann



Prof. Dr. med.
Richard Cathomas



Prof. Dr. med.
Alessandra
Curioni-Fontecedro



Dr. med.
Silvia Hofer



Prof. Dr. med.
Wolfram Jochum

Fortschritte in der Nuklearmedizin und der Behandlung seltener Tumoren – neue Perspektiven für die klinische Praxis

In der vorliegenden Ausgabe werfen wir einen Blick auf die jüngsten Entwicklungen, die in der Nuklearmedizin sowie bei der Erforschung seltener Tumoren gemacht wurden.

Der erste Artikel fasst die Fortschritte in der Nuklearmedizin zusammen, die auf der ESMO 2024 vorgestellt wurden. Mit einem Schwerpunkt auf PSMA-gerichteten Radioligandentherapien (RLT) für Prostatakarzinome werden neue Erkenntnisse aus Studien wie UpFrontPSMA, SPLASH, PEACE-3 und RAPSON präsentiert. Diese beleuchten innovative Ansätze in Kombinationstherapien und Sequenzierungen, die das Potenzial haben, Progressionsfreiheit und Lebensqualität signifikant zu verbessern. Die Entwicklungen bringen uns einen Schritt näher an personalisierte Behandlungsstrategien und eröffnen spannende Perspektiven für die klinische Praxis.

Der zweite Beitrag widmet sich Desmoid Tumoren, einer seltenen, aber belastenden Erkrankung. Dank eines Paradigmenwechsels in der Behandlung liegt der Fokus heute auf «Active Surveillance» für asymptomatische Patienten. Neue medikamentöse Therapien, darunter Tyrosinkinase- und Gamma Sekretase Inhibitoren wie das kürzlich zugelassene Nirogacestat, setzen neue Massstäbe. Sie verbessern nicht nur die progressionsfreie Überlebenszeit, sondern auch die Lebensqualität der Betroffenen erheblich.

Zu etwas ganz Anderem und wenig Erfreulichem: In New York ist der CEO des grössten Krankenversicherers erschossen worden, möglicherweise als Racheakt für verwehrte Kostenübernahme von Behandlungen. Das Schockierende war die breite Zustimmung und Schadenfreude in breiten Kreisen in den digitalen Medien, welche die Frustration vieler Menschen reflektiert, die mit Kostengutsprache gesuchen zu tun haben. Wir können diese Situation nicht auf die Schweiz übertragen, aber auch bei uns nimmt die Pflicht zu, für Behandlungen eine Kostengutsprache zu erlangen, weil sie an die Zulassung direkt gebunden sind oder weil entsprechende Therapien in der Spezialitätenliste nicht aufgeführt, nicht in der geplanten Kombination aufgeführt oder nicht für die gewünschte klinische Situation aufgeführt sind. Wir tun in der Schweiz gut daran, darauf zu achten, dass die Übernahme von Behandlungen gut und gerecht geregelt wird und dass die Bandbreite möglicher Willkürentscheide so klein wie möglich gehalten werden kann.

In diesem Sinne wünschen wir den Leserinnen und Lesern besinnliche Festtage und ein gesundes, erfülltes, freudiges und glückliches 2025.

Prof. Dr. med. Jakob Passweg

FORTBILDUNG

OFFIZIELLE UNABHÄNGIGE FORTBILDUNGS-ZEITSCHRIFT
für Onkologen, Hämato-Onkologen und Radio-Onkologen

medinfo
AERZTEVERLAG

► Jetzt unsere App laden!

FORTBILDUNG

- 10 **Neue Entwicklungen in der Nuklearmedizin: Das Prostatakarzinom im Fokus am ESMO 2024**
Prof. Dr. med. Niklaus Schaefer, Lausanne
- 12 **Aktuelles zur Therapie von Desmoiden**
Prof. Dr. med. Bernd Kasper, Mannheim

Wieder neigt sich ein Jahr dem Ende zu – was wir zum Anlass nehmen, uns bei unseren Leserinnen und Lesern und allen Chefredaktoren, Herausgebern und Autoren für die vertrauensvolle Zusammenarbeit zu bedanken.

Wir wünschen Ihnen ganz herzlich frohe Festtage! Alles Gute und bleiben Sie gesund.



Eleonore E. Droux
Verlegerin und Geschäftsinhaberin



Statt Weihnachtskarten und Aufmerksamkeiten lassen wir dieses Jahr der «Krebsforschung am Kinderspital Zürich» eine Spende zukommen.

JOURNAL WATCH

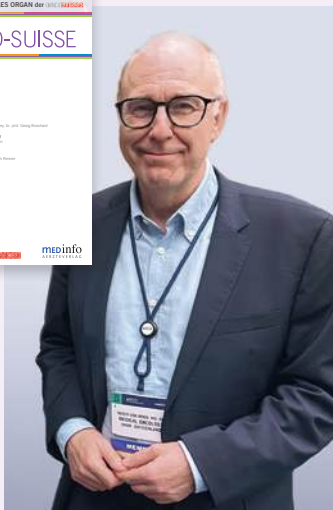
- 17 **Ausgewählte Studien aus der Hämato-Onkologie**
Prof. Dr. med. Christoph Renner, Zürich
- 19 **Ausgewählte Studien zu soliden Tumoren**
Prof. Dr. med. Beat Thürlimann, St. Gallen

WISSEN AKTUELL

- 23 **ESMO 2024 - Urothelkarzinom**
Dr. med. Silvan Sigg, Luzern; Prof. Dr. med. Richard Cathomas, Chur

FORUM oncosuisse

- 24 **Aktuelle Krebspolitik**
- 33 **Impressum**



info@ONCO-SUISSE

Was hebt die unabhängige Schweizer Fortbildungs-Zeitschrift «info@ONCO-SUISSE» von anderen onkologischen Zeitschriften ab?

- Chefredaktor, Herausgeber und Board planen die Themen und ausgewiesene Experten aus der ganzen Schweiz verfassen die Beiträge.
- Für alle onkologisch tätigen Ärztinnen und Ärzte bietet «info@ONCO-SUISSE» eine prägnante und praxisorientierte Fortbildung.
- Sie ist das offizielle Kommunikationsorgan der **oncosuisse** und deren Fachgesellschaften.

«info@ONCO-SUISSE bietet prägnante und praxisorientierte Fortbildung für alle onkologisch tätigen Ärztinnen und Ärzte.»

Prof. Dr. med. Roger von Moos, Chefredaktor

Patronage





Ärzteverlag medinfo AG feiert im Circus Conelli und Cantinetta Antinori in Zürich

Traditionelle Dankesfeier für Chefredaktoren, Herausgeber und Autoren von Verlegerin Eleonore E. Droux

Der Jahresausklang bot einmal mehr Anlass für **Verlegerin Eleonore E. Droux**, sich im Rahmen des traditionellen medinfo-Abends im Circus Conelli und des anschliessenden Late-Night-Dinners in der Cantinetta Antinori bei allen Beteiligten für ihre grossartige Unterstützung und Treue über inzwischen 14 Jahre medinfo zu bedanken, besonders auch für die Unterstützung der Herausgeberinnen und Herausgeber sowie Editoren der Fortbildungszeitschriften «**info@onco-suisse**», «**der informierte arzt / die informierte ärztin**», «**info@herz+gefäss**», «**info@gynäkologie**», «**la gazette médicale**», «**PRAXIS**» und «**Therapeutische Umschau**».

Mit einem historischen Rückblick erinnerte **Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen** in seiner Ansprache daran, dass der Begriff «Editor» seine Ursprünge im Römischen Reich hat. Damals bezeichnete man als Editoren jene, die Gladiatoren in die Arena schickten – ein Bild, das man sich heute schwerlich vorstellen kann. «Statt Blut vergiessen unsere Autorinnen und Autoren höchstens Schweiss, wenn die Abgabetermine nahen», sagte Prof. Riesen mit einem Augenzwinkern. Und doch bleibe eines gleich: Ohne die Koordination, Vision und das Engagement der Editoren würde vieles nicht gelingen. Sie sind die Dirigentinnen und Dirigenten des «medinfo-Orchesters», die den Takt vorgeben, interessante Themen sowie Autorinnen und Autoren finden und die inhaltliche Ausrichtung unserer Publikationen prägen.

Nicht weniger Anerkennung wurde Verlegerin Eleonore E. Droux zuteil, die in den 14 Jahren seit Gründung des Verlags eine beeindruckende Bilanz vorweisen



kann. Unter ihrer Führung ist der Verlag von vier auf acht Zeitschriften gewachsen – im Schnitt jede zwei Jahre eine neue Publikation. Dieser Erfolg erfordert kontinuierliche Innovation und visionäres Handeln. «Das ist eine einmalige Leistung. Dafür verdienst Du unsere Bewunderung und Hochachtung. Wir wollen Dir ganz herzlich danken und wünschen Dir weiterhin grossen Erfolg!», betonte Prof. Riesen, bevor er unter großem Applaus einen prächtigen Rosenstrauss als Zeichen des Dankes überreichte.

In ihrer anschliessenden Rede schilderte Eleonore E. Droux, dass auch dieses Jahr von Veränderungen und Herausforderungen geprägt war. Dennoch bleibe eines konstant: die starke Zusammenarbeit aller Beteiligten und insbesondere die essenzielle Rolle der Herausgeberinnen und Herausgeber, die massgeblich zum Erfolg des Verlags beitragen. Unter großem Beifall versicherte die Verlegerin, dass medinfo auch in Zukunft nicht stillstehen wird und weiterhin auf das besondere Konzept sowie die durch die vielen engagierten Kolleginnen und Kollegen gesicherte Qualität setzt.

Wir möchten uns bei allen Chefredaktorinnen und Chefredaktoren, Herausgeberinnen und Herausgebern, Board-Mitgliedern und Autorinnen und Autoren herzlich für die vertrauensvolle Zusammenarbeit bedanken. Wir hoffen, dass Sie uns auch im Jahr 2025 tatkräftig unterstützen werden – zum Wohle unserer Leserinnen und Leser und im Sinne unserer gemeinsamen Erfolge!

E. Droux

Eleonore E. Droux
Verlegerin

W. Riesen

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





Prof. Dr. med. Stefan Aebi
Luzern



Dr. med. Sara Bastian
Chur



Prof. Dr. med. Jörg Beyer
Bern



Prof. Dr. med. Markus Borner
Bern



Prof. Dr. med. Pierre-Yves Dietrich
Genève



Prof. Dr. med. Christoph Driessen
St. Gallen



Prof. Dr. med. Steffen Eychmüller
Bern



Prof. Dr. med. Oliver Gautschi
Luzern



Prof. Dr. med. Silke Gillissen
Bellinzona



Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger
Zürich



Prof. Dr. med. Ulrich Güller
Thun



Prof. Dr. med. Viola Heinzelmänn
Basel



Prof. Dr. med. Viviane Hess
Basel



Dr. med. Andreas F. Hottinger
Lausanne



Prof. Dr. med. Dieter Köberle
Basel



Prof. Dr. med. Wolfgang Korte
St. Gallen



Prof. Dr. med. Markus Manz
Zürich



Prof. Dr. med. Ulrich Mey
Chur



Prof. Dr. med. Olivier Michielin
Lausanne/Genève



Prof. Dr. med. Urban Novak
Bern



Prof. Dr. med. Adrian Ochsenbein
Bern



Prof. Dr. med. Bernhard Pestalozzi
Zürich



PD Dr. med. Ulf Petrusch
Zürich



Prof. Dr. med. Miklos Pless
Winterthur



Prof. Dr. med. Oliver Riesterer
Aarau



Prof. Dr. med. Dr. phil. nat. Sacha Rothschild
Baden



Prof. Dr. med. Thomas Ruhstaller
St. Gallen



Prof. Dr. med. Katrin Scheinemann
St. Gallen



PD Dr. med. Alexander Siebenhüner
Zürich



PD Dr. med. Florian Strasser
St. Gallen



Prof. Dr. med. Gabriela Studer
Luzern



Prof. Dr. med. Roger Stupp
Chicago



Prof. Dr. med. Arnold Templeton
Basel



Prof. Dr. med. Alexandre Theocharides
Zürich



KD Dr. med. Stephanie von Orelli
Zürich



Prof. Andreas Wicki, MD, PhD
Zürich



Dr. med. Reinhard Zenhäusern
Brig



Prof. Dr. med. Alfred Zippelius
Basel



PD Dr. med. Gilbert Bernard Zulian
Genève



Prof. Dr. med. Daniel R. Zwahlen
Winterthur

Die Nerven-Kekse der Hildegard von Bingen. Ein Palmares von psychotropen Eigenschaften

Gewürze spielen in der Hildegard Medizin eine grosse Rolle und werden in vielfältiger Weise auch als Heilmittel eingesetzt. Ein bekanntes Beispiel sind die Nerven-Kekse, die für eine bessere Befindlichkeit sorgen. Die Gewürz-Mischung der Nerven-Kekse enthält Muskat-Nuss, Zimt und Nelken. Muskat-Nuss ist bekannt für die psychoaktiven Inhaltsstoffe Myristicin, Safrol, Elemicin und Eugenol, alles Verbindungen aus der Familie der Allylbenzole. In Tierversuchen wurde gezeigt, dass Allylbenzole zu stickstoff-haltigen Amino-Ketonen metabolisiert werden, die angeblich für die Psychoaktivität verantwortlich sind.

Im Handbuch der Pharmakognosie von Alexander Tschirch findet sich ein Hinweis auf eine weitere psychotrope Komponente in der Muskatnuss mit unbekannter chemischer Struktur. Mehrere Autoren berichteten über eine opium-ähnliche Wirkung dieses Inhaltsstoffes. Dazu passend wird in neueren Arbeiten der Nachweis von Alkaloiden in der Muskatnuss erbracht. Bei der Herstellung von Nerven-Keksen hat man die Möglichkeit, ein alkaloid-freies Produkt herzustellen, indem man Macis («Muskat-Blüte») oder ätherisches Muskat-Öl anstelle von Muskatnuss verwendet. Muskat-Nuss und Macis enthalten weitere pharmakologisch wirksame Bestandteile in Form der Lignane Licarin und Malabaricon mit Wirkung auf das endocannabinoide System beim Menschen.

Eine weitere Komponente in der Gewürzmischung besteht aus dem ätherischem Öl Eugenol aus den Nelken. Eugenol ist ein Allylbenzol mit bekannter Fisch-Toxizität mit schnellem Wirkungseintritt der Narkose bei der Verwendung, z.B. in der Fisch-Zucht. Eugenol stand am Anfang bei der Entwicklung von Propofol (Disoprivan) als Narkose-Mittel. In Anlehnung an die Propofol-Daten steht eine Beteiligung der GABA-Rezeptoren bei der zentralen Wirkung der Allylbenzole in der Muskatnuss im Vordergrund. Bekanntlich unterliegt Propofol einem ausgeprägten First-Pass-Effekt und

ist daher nach peroraler Einnahme wirkungslos. Die Aktivität von Glykoprotein P bestimmt das Ausmass des First-Pass-Effekts und es gibt mehrere Beispiele wo die Hemmung von Glykoprotein P für eine erhöhte systemische Verfügbarkeit von oral verabreichten Substanzen erhöht wird. Wohl das wichtigste Beispiel für diese Hemmung findet sich mit Alkohol. Falls diese Überlegung auch auf die Allylbenzole zutrifft, dann wäre bei den Nerven-Keksen eine erhöhte Wirkung zu erwarten, wenn sie in Kombination mit Alkohol eingenommen werden. Das könnte im Kloster bei Hildegard von Bingen sehr wohl der Fall gewesen sein, weil die Einnahme von Bier wegen der Ungenussbarkeit von Wasser im Mittelalter weit verbreitet war.

Was die Verwendung von Zimt in der Gewürz-Mischung betrifft, könnte es sich um eine Fehlinterpretation bei der Übersetzung des Begriffs «Cinnamomum» im lateinischen Originaltext handeln. Cinnamomum kann anstatt mit Zimt auch korrekt mit Kampfer übersetzt werden. Der Kampfer und seine Wirkung waren bei der Äbtissin Hildegard von Bingen (1089-1179) gut bekannt. An anderer Stelle berichtet sie, dass die Verwendung von Kampfer die Aufmerksamkeit bei ihren Ordens-Schwestern im Gottesdienst fördert. Daher ist es naheliegend, dass Kampfer anstelle von Zimt bei der Herstellung der Gewürzmischung verwendet werden kann. Eine neue Rezeptur bei der Herstellung der Gewürzmischung unter Verwendung von natürlichem rechtsdrehendem Kampfer wird erwartungsgemäss eine verstärkte Wirkung gegen die Herbst-Melancholie und gegen den Winter-Blues zeigen. Die zusätzliche Verwendung von Zimt gibt der Gewürzmischung eine olfaktorische Note, die für eine weihnächtliche Stimmung sorgt.

Prof. em. Dr. pharm. A. Küpfer
Herzogenbuchsee



Neue Entwicklungen in der Nuklearmedizin: Das Prostatakarzinom im Fokus am ESMO 2024



Prof. Dr. med.
Niklaus Schaefer

Die ESMO 2024 präsentierte bedeutende Fortschritte in der Nuklearmedizin mit einem Fokus auf innovative Ansätze zur Behandlung des Prostatakarzinoms. Besonders hervorgehoben wurde die Rolle von PSMA-gerichteten Radioligandtherapien (RLT) in Kombination mit Chemotherapie, die vielversprechende Ergebnisse in der Verbesserung der PSA-Kontrolle und Progressionsfreiheit zeigten. Die UpFrontPSMA- und SPLASH-Studien demonstrierten das Potenzial von Lutetium-177 PSMA-617 in verschiedenen klinischen Szenarien, während die PEACE-3-Studie die Kombination von Enzalutamid mit Radium-223 als vielversprechende Strategie für Patienten mit Knochenmetastasen evaluierte. Ergänzend untersuchte die RAPSON-Studie die Sequenzierung von Radium-223 und Docetaxel, um toxische Nebenwirkungen zu minimieren und die Lebensqualität zu verbessern. Die vorgestellten Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer präzisen Patientenselektion, optimaler Dosierung und Sequenzierung, um Therapieeffekte zu maximieren. Diese Entwicklungen markieren einen weiteren Schritt hin zu personalisierten Behandlungsansätzen und bieten neue Perspektiven für die klinische Praxis und zukünftige Forschung.

ESMO 2024 presented significant advances in nuclear medicine with a focus on innovative approaches for the treatment of prostate cancer. The role of PSMA-targeted radioligand therapies (RLT) in combination with chemotherapy was particularly emphasized, showing promising results in improving PSA control and freedom from progression. The UpFrontPSMA and SPLASH trials demonstrated the potential of lutetium-177 PSMA-617 in different clinical scenarios, while the PEACE-3 trial evaluated the combination of enzalutamide with radium-223 as a promising strategy for patients with bone metastases. In addition, the RAPSON study investigated the sequencing of radium-223 and docetaxel to minimize toxic side effects and improve quality of life. The results presented underline the importance of precise patient selection, optimal dosing and sequencing to maximize treatment effects. These developments mark a further step towards personalized treatment approaches and offer new perspectives for clinical practice and future research.

Key words: Nuclear medicine, prostate cancer, radioligand therapies, PET/CT imaging

Einleitung

Die diesjährige Jahrestagung der European Society for Medical Oncology (ESMO) brachte eine Vielzahl neuer Daten und Erkenntnisse im Bereich der Onkologie, insbesondere beim Prostatakarzinom. Besonders im Fokus stand die Nuklearmedizin, die in den letzten Jahren durch gezielte Radioligandtherapien (RLT) und funktionelle Positronen Emission Tomographie (PET) basierte Bildgebungsverfahren bedeutende Fortschritte gemacht hat. Insbesondere die PSMA (Prostata-spezifisches Membranantigen) gerichtete Therapie gewinnt zunehmend an Bedeutung in der Behandlung dieser Tumore, vor allem bei Patienten mit fortgeschrittenem, metastasiertem Prostatakarzinom.

Auf der ESMO 2024 wurden mehrere interessante RLT-Studien präsentiert, die das Potenzial von PSMA-gerichteten Radioliganden-Therapien in Kombination mit anderen systemischen Ansätzen, wie der Chemotherapie, untersuchten. Diese Studien heben die wachsende Bedeutung der RLT in der Krebsbehandlung hervor, bei der Patienten gezielt anhand von Bildgebungsverfahren, wie der PSMA PET/CT, ausgewählt werden, um die bestmöglichen Therapieergebnisse zu erzielen.

Ein zentrales Thema war die Kombination von PSMA-gerichteten Therapien mit Chemotherapie. Die am ESMO 2024 vorgestellte UpFrontPSMA-Studie hat erste Ergebnisse zur Wirksamkeit von Lutetium-177 PSMA-617 in Kombination mit Docetaxel beim Hormon-Sensitiven Prostatakarzinom gezeigt. Diese Kombination könnte in Zukunft eine bedeutende Rolle bei der Behandlung von Patienten mit hohem Tumolvolumen und PSMA-positiven Metastasen spielen, wobei erste Ergebnisse auf eine verbesserte PSA-Kontrolle und längere Progressionsfreiheit hindeuten.

Zusätzlich zu den PSMA-basierten Therapien wurde auch die Rolle von Radium-223 bei der Behandlung von Knochenmetastasen erneut untersucht. Die PEACE-3-Studie präsentierte neue Daten zur Kombination von Enzalutamid und Radium-223, die das Potenzial dieser Kombinationstherapie bei der palliativen Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) verdeutlichen.

Insgesamt präsentierte die ESMO 2024 spannende neue Entwicklungen in der onkologischen Nuklearmedizin, die das Potenzial besitzen, die klinische Praxis bei der zukünftigen Behandlung von Prostatakarzinomen zu verändern.

UpFrontPSMA-Studie: PSMA und Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung

Die UpFrontPSMA-Studie ist eine multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie, die sich auf die Behandlung von Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakrebs (mHSPC) konzentriert. Ziel der Studie war es, die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie aus Lutetium-177 PSMA-617 und Chemotherapie (Docetaxel) im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie zu untersuchen. Die Studie umfasste Patienten mit PSMA-positiven Tumoren, die mittels PSMA-PET/CT und FDG-PET/CT charakterisiert wurden. Patienten mit hoher PSMA-Aufnahme ($SUV_{max} > 15$) und hohem Tumolvolumen (einschliesslich viszeraler Metastasen und mindestens vier Knochenmetastasen) wurden in die Studie eingeschlossen. Patienten mit umfangreichen FDG-positiven, PSMA-negativen Läsionen wurden ausgeschlossen, um eine möglichst homogene Gruppe zu schaffen, die von der PSMA-Therapie profitieren könnte. Ein zentrales Ergebnis der UpFrontPSMA-Studie war

die signifikante Verbesserung der PSA-Kontrolle bei den Patienten, die zwei Zyklen PSMA-617 gefolgt von sechs Zyklen Docetaxel erhielten, im Vergleich zur alleinigen Gabe von sechs Zyklen Docetaxel. Nach 48 Wochen zeigten diese Patienten eine deutlich höhere Rate an PSA-Kontrolle im Vergleich zur Gruppe, die nur mit Docetaxel behandelt wurde. Dies unterstreicht den potenziellen synergistischen Effekt der PSMA-Therapie in Kombination mit Chemotherapie bei ausgewählten Patienten mit mHSPC. Die Überlebensanalysen zeigten ebenfalls vielversprechende erste Ergebnisse. Die radiographische progressionsfreie Überlebenszeit (rPFS) war bei Patienten, die PSMA-617 in Kombination mit Docetaxel erhielten, in der ersten Interimsanalyse im Trend bereits deutlich besser, signifikant länger als in der reinen Chemotherapie-Gruppe (HR 0.58, CI 0.32 – 1.05, $p = 0.067$). Das Gesamtüberleben (OS) ist noch nicht vollständig ausgewertet, jedoch gibt es Hinweise, dass die hohe Crossover-Rate der Patienten die Analyse der Studie erschweren könnte. Ein weiterer wichtiger Aspekt der Studie war die Bewertung der Lebensqualität und der Nebenwirkungen, wobei sich Lebensqualität in beiden Gruppen trotz der Kombination nicht unterschied. Die Kombination von Lutetium-177 PSMA-617 und Docetaxel führte zu keiner signifikanten Zunahme schwerwiegender Toxizitäten, abgesehen von leichter Mundtrockenheit (Grad 1–2) in der PSMA-Gruppe und die Lebensqualität der Patienten blieb in beiden Gruppen der Studie weitgehend stabil.

Die UpFrontPSMA-Studie hat gezeigt, dass die Kombination von PSMA-617 und Docetaxel bei sorgfältig ausgewählten Patienten mit mHSPC eine effektive und gut verträgliche Behandlungsoption darstellt. Die Kombinationstherapie zeigt eine bessere Kontrolle des PSA-Werts, und ein erstes Signal zeigt, dass die untersuchte Kombination das Fortschreiten der Krankheit verlangsamen könnte. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass PSMA-gerichtete Kombinationstherapien möglicherweise eine wichtige Ergänzung zur etablierten Chemotherapie darstellen, insbesondere bei Patienten mit hoher PSMA-Aufnahme und Tumormasse. Eine offene Frage bleibt jedoch, ob die zusätzlichen zwei Zyklen PSMA-617 eine echte synergistische Wirkung haben oder lediglich eine intensivere Therapie darstellen. Zukünftige Studien müssen klären, ob die Kombination von PSMA mit anderen Behandlungsmodalitäten, wie Immuntherapien (REF 1), möglicherweise noch bessere Ergebnisse liefert.

SPLASH-Studie: Untersuchung von Lutetium-177 PSMA I&T bei mCRPC-Patienten nach Progression Androgenrezeptor-gerichteter Therapie (ARPI)

Die SPLASH-Studie untersuchte Lutetium-177 PSMA I&T bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC), die nach einer Androgenrezeptor-gerichteten Therapie (ARPI) eine neue Behandlungsoption benötigten. Diese offene Phase-II-Studie hatte das Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit der PSMA-gerichteten Radioligandentherapie zu evaluieren und zu vergleichen. In die SPLASH-Studie wurden Patienten aufgenommen, die nach der Behandlung mit ARPI (wie Abirateron oder Enzalutamid) eine Progression zeigten und deren Tumore eine hohe PSMA-Expression aufwiesen. Die Studie wurde als randomisierte, offene Phase-II-Studie durchgeführt, wobei die Patienten entweder Lutetium-177 PSMA I&T erhielten oder in die Kon-

trollgruppe mit einer anderen ARPI (switch) eingeteilt wurden. Das Hauptziel der Studie war es, das progressionsfreie Überleben (PFS) zu untersuchen und zusätzliche Parameter wie die PSA-Ansprechraten sowie die allgemeine Lebensqualität der Patienten zu bewerten. Die SPLASH-Studie bestätigte die Wirksamkeit der PSMA-Therapie, jedoch schien die Effektivität im Vergleich zu früheren Studien, wie der PSMAfore-Studie, welche am ESMO 2023 vorgestellt wurde, weniger ausgeprägt zu sein (REF 2). Bei der Analyse des primären Endpunkts, dem bildgebend progressionsfreien Überleben (rPFS), zeigte sich eine Verlängerung der rPFS-Zeiten in der Lutetium-177 PSMA I&T-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe (9.5 Monate versus 6 Monate, HR 0.71, $p = 0.0088$). Die PSA-Ansprechraten waren in der PSMA-Behandlungsgruppe ebenfalls höher, mit einer deutlichen Reduktion des PSA-Wertes um mehr als 50 % bei einem signifikanten Anteil der Patienten und einer Verlängerung der Zeit bis zum Wiederanstieg des PSA (7.0 versus 3.9 Monate, HR 0.58, $p < 0.0001$). Der Unterschied zwischen der PSMA-Therapie und den Kontrolltherapien war jedoch weniger ausgeprägt als in der PSMAfore-Studie (12.0 Monate versus 5.6 Monate, HR 0.43, $p < 0.0001$). Dies könnte teilweise auf die Wahl einer etwas geringeren Dosis (6,8 GBq in der SPLASH-Studie im Vergleich zu 7,4 GBq in der PSMAfore-Studie) und ein längeres Intervall (8 Wochen in der SPLASH-Studie im Vergleich zu 6 Wochen in der PSMAfore-Studie) zwischen den Zyklen zurückzuführen sein. Ein erheblicher Anteil der Patienten wechselte nach Progression in die PSMA-Behandlungsgruppe, was ebenfalls die Interpretation des Gesamtüberlebens (OS) erschwert. Statistische Anpassungsmethoden wie das rank-preserving structural failure time (RPSFT) Modell und die inverse probability of censoring weighted (IPCW) werden angewendet, um den Effekt des Crossovers zu korrigieren. Diese Analysen könnten helfen, den tatsächlichen Überlebensvorteil der PSMA-Therapie besser zu verstehen. Die Behandlung mit Lutetium-177 PSMA I&T erwies sich insgesamt als gut verträglich. Die häufigsten Nebenwirkungen umfassten leichte gastrointestinale Symptome und hämatologische Toxizitäten. Schwere Nebenwirkungen traten nur bei einem geringen Anteil der Patienten auf, und es wurden keine neuen Sicherheits-signale im Vergleich zu früheren Studien beobachtet. Dies unterstreicht das günstige Nebenwirkungsprofil der PSMA-Therapie. Die SPLASH-Studie bestätigte die Wirksamkeit von Lutetium-177 PSMA I&T bei der Behandlung von Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs nach Progression unter einem ARPI. Obwohl die Ergebnisse im Vergleich zu früheren Studien weniger ausgeprägt erscheinen, bleibt die PSMA-Therapie eine vielversprechende Option für diese Patientenpopulation.

Zukünftige Studien sollten die optimale Dosis und das beste Behandlungsintervall der PSMA-Therapie untersuchen, da die Ergebnisse darauf hindeuten, dass diese Faktoren einen erheblichen Einfluss auf die Wirksamkeit haben könnten. Zudem sollte die Wahl des Kontrollarms in solchen Studien überdacht werden, um eine realistischere Vergleichsbasis für die Analyse der Überlebensvorteile zu schaffen.

PEACE-3-Studie: Enzalutamid und Radium-223 bei metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC)

Die PEACE-3-Studie untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von Enzalutamid und Radium-223 bei

Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) und fortgeschrittenen Knochenmetastasen. Ziel der Studie war es, herauszufinden, ob diese Kombinationstherapie im Vergleich zur alleinigen Gabe von Enzalutamid Vorteile bietet, insbesondere in Bezug auf das Überleben und die Lebensqualität der Patienten. Die PEACE-3-Studie ist eine randomisierte, offene Phase-III-Studie, in der Patienten mit mCRPC und Knochenmetastasen entweder Enzalutamid allein oder in Kombination mit Radium-223 erhielten. Die Patienten in der Radium-223-Gruppe erhielten zudem bone-protecting-agents wie Denosumab oder Bisphosphonate, um das Risiko von Frakturen zu minimieren, ein Problem, das in früheren Studien (z.B. ERA-223 (Ref 3)) aufgetreten war. Die Ergebnisse der PEACE-3-Studie zeigen, dass die Kombination von Enzalutamid und Radium-223 eine vielversprechende neue Behandlungsstrategie für Patienten mit Knochenmetastasen bei mCRPC darstellt. In Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS 19.4 Monate versus 16.4 Monate, HR 0.69 (CI 0.54 – 0.87), $p = 0.009$) und das Gesamtüberleben (OS 42.3 Monate versus 35 Monate, HR 0.69, $p = 0.0034$) ergab sich ein deutlicher Vorteil für die Kombinationstherapie im Vergleich zu Enzalutamid allein. Auch die Zeit bis zur nächsten systemischen Therapie sowie die Zeit bis zum Fortschreiten der Knochenschmerzen wurden durch die Kombinationstherapie verlängert (50.9 Monate versus 29.9 Monate, HR 0.57, $p < 0.001$). Allerdings war der Effekt auf die Schmerzprogression in der Kombination geringer als erwartet. Trotz der Zugabe von Radium-223, das besonders bei der Linderung von knochenbedingten Schmerzen in der Palliation sehr effektiv ist, gab es keinen signifikanten Unterschied in der Zeit bis zur Schmerzentwicklung zwischen den beiden Gruppen. Dies deutet darauf hin, dass die Rolle von Radium-223 möglicherweise auch in der direkt zytotoxischen Aktivität als nur in der akuten Schmerzlinderung liegt. Ein zentrales Thema der PEACE-3-Studie war die Frakturrate, die in der vorherigen ERA-223-Studie, in der Radium-223 mit Abirateron kombiniert wurde, zu einem erheblichen Sicherheitsproblem und zuletzt zum Studienabbruch führte. In der PEACE-3-Studie konnte dieses Risiko jedoch durch die gleichzeitige Verabreichung von insbesondere Denosumab, deutlich verringert werden. Die Frakturrate in der Radium-223-Gruppe war vergleichbar mit der Enzalutamid-Monotherapie, was auf die Wirksamkeit, der dieser Strategien hinweist. Insgesamt zeigte die Kombinationstherapie kein erhöhtes Risiko für andere schwerwiegende Nebenwirkungen im Vergleich zur Enzalutamid-Monotherapie. Radium-223 wurde gut vertragen, und es traten keine neuen Sicherheitssignale auf. Die Ergebnisse der PEACE-3-Studie legen nahe, dass die Kombination von Enzalutamid und Radium-223 eine vielversprechende Behandlungsoption für Patienten mit mCRPC und Knochenmetastasen darstellen könnte, insbesondere für jene, die von einer knochenzielten Therapie profitieren könnten. Der signifikante Vorteil in Bezug auf das radiografisch progressionsfreie Überleben zeigt das Potenzial dieser Kombination zur Verzögerung der Tumorprogression. Die Integration von knochenschützenden Mitteln war offensichtlich ein entscheidender Faktor, um die Frakturrate zu senken, was die Sicherheit der Therapie erheblich verbessert hat.

Zukünftige Studien könnten sich darauf konzentrieren, die Rolle von Radium-223 weiter zu untersuchen, insbesondere in Kombination mit anderen systemischen Therapien oder in verschiedenen Krankheitsstadien. Zudem bleibt die Frage, warum die Kombinationstherapie nicht zu einer signifikanten Verbesserung der Schmerzlinderung geführt hat, obwohl Radium-223 bekanntlich in der palliativen Behandlung sehr wirksam ist.

RAPSON-Studie: Untersuchung der Sequenzierung von Radium-223 und Docetaxel bei mCRPC-Patienten

Die RAPSON-Studie, die auf dem ESMO 2024 präsentiert wurde, untersucht die Sequenzierung von Radium-223 und Docetaxel bei Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC) und Knochenmetastasen. Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob es Unterschiede in der Wirksamkeit und Verträglichkeit gibt, je nachdem, ob Radium-223 vor oder nach Docetaxel verabreicht wird. In dieser Phase-II-Studie wurden Patienten mit mCRPC und Knochenmetastasen randomisiert, um entweder zunächst mit Radium-223 behandelt zu werden, gefolgt von Docetaxel, oder umgekehrt. Der Hauptfokus der RAPSON-Studie lag auf der Bewertung des progressionsfreien Überlebens (PFS) und der Gesamtüberlebensrate (OS) sowie der Lebensqualität und Toxizität, abhängig von der Reihenfolge der Therapien. Zum Zeitpunkt der vorgestellten Zwischenanalyse waren die Daten noch nicht ausreichend, um endgültige Schlussfolgerungen über die Überlegenheit einer Sequenz gegenüber der anderen zu ziehen. Die vorläufigen Ergebnisse zeigten jedoch, dass es zwischen den beiden Sequenzierungsansätzen hinsichtlich PFS und OS keine signifikanten Unterschiede gab. Es stellte sich aber heraus, dass die Sequenzierung eine Rolle bei der Hämatotoxizität spielte: Patienten, die zuerst Docetaxel und danach Radium-223 erhielten, hatten häufiger schwere Thrombozytopenien. Das deutet darauf hin, dass die Kombination dieser beiden Therapieformen eine sorgfältige Überwachung und möglicherweise angepasste Dosierungen erfordert, um Nebenwirkungen zu minimieren. Die RAPSON-Studie bewertete auch die Auswirkungen der beiden Therapiestrategien auf die

Take-Home Message

- ◆ Die Fortschritte in der Nuklearmedizin, die auf der ESMO 2024 vorgestellt wurden, zeigen vielversprechende Ansätze zur Veränderung der Behandlung von metastasiertem Prostatakrebs.
- ◆ Die Kombination von gezielten Radioligandentherapien mit Chemotherapie und anderen systemischen Methoden ermöglicht eine potenziell effektivere Therapie. Es ist jedoch entscheidend, die optimalen Patientenselektionen, Dosierungsstrategien und Sequenzierungen zu bestimmen, um die Behandlungen zu verbessern.
- ◆ Zukünftige Forschungsarbeiten werden sich darauf konzentrieren, diese Kombinationstherapien weiter zu verfeinern, um die Langzeitergebnisse zu optimieren, Nebenwirkungen zu reduzieren und die Lebensqualität der Patienten zu steigern.
- ◆ Diese Entwicklungen stellen einen weiteren Fortschritt in Richtung einer personalisierten Krebstherapie dar, die die individuellen Bedürfnisse und Tumoreigenschaften jedes Patienten berücksichtigt und bieten eine Grundlage für die nächsten Schritte in der klinischen Forschung und deren Umsetzung in der Praxis.

Lebensqualität der Patienten mithilfe des FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate)-Fragebogens. Die Patienten, die zuerst Radium-223 erhielten, berichteten von einer geringeren Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zu denen, die zuerst Docetaxel erhielten. Das könnte darauf hindeuten, dass Radium-223 eine vorteilhafte Erstbehandlung für Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen sein könnte, da es die Symptome besser kontrollieren kann, bevor eine systemische Chemotherapie verabreicht wird. Obwohl die RAPSON-Studie noch nicht genügend ausgereifte Daten vorlegen konnte, um eine klare Empfehlung zur idealen Sequenzierung von Radium-223 und Docetaxel abzugeben, deutet sie darauf hin, dass die Reihenfolge der Verabreichung insbesondere in Bezug auf die Toxizität wichtig ist. Die erhöhten Fälle von Thrombozytopenie in der Gruppe, die Docetaxel vor Radium-223 erhielt, lassen vermuten, dass eine umgekehrte Reihenfolge in einigen Fällen vorteilhaft sein könnte, um Nebenwirkungen zu reduzieren. Die endgültigen Ergebnisse der RAPSON-Studie könnten wichtige Hinweise darauf geben, wie mCRPC-Patienten mit Knochenmetastasen am besten behandelt werden, insbesondere hinsichtlich der Vermeidung von Nebenwirkungen und der Verbesserung der Lebensqualität. Zukünftige Studien, wie die DORA-Studie (NCT03574571), die ebenfalls die Sequenzierung von Doceta-

xel und Radium-223 untersucht, könnten zusätzliche Klarheit bringen und helfen, die Behandlung zu optimieren.

Prof. Dr. med. Niklaus Schaefer

Universitätsspital Lausanne – CHUV
Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire
Rue du Bugnon 46, 1011 Lausanne

+ Interessenkonflikte

Der Autor hat keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

Literatur

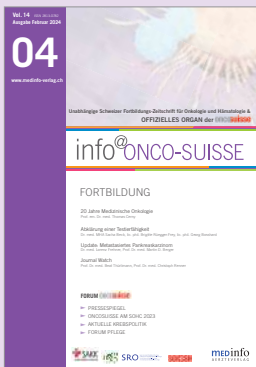
1. Aggarwal, R., Starzinski, S., de Kouchkovsky, I., Koshkin, V., Bose, R., Chou, J., Desai, A., Kwon, D., Kaushal, S., Trihy, L., Rastogi, M., Ippisch, R., Aslam, M., Friedlander, T., Feng, F., Oh, D., Cheung, A., Small, E., Evans, M., ... Hope, T. A. (2023). Single-dose 177Lu-PSMA-617 followed by maintenance pembrolizumab in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an open-label, dose-expansion, phase 1 trial. In *The Lancet Oncology* (Vol. 24, Issue 11, pp. 1266–1276). Elsevier BV.
2. 177Lu-PSMA-617 versus a change of androgen receptor pathway inhibitor therapy for taxane-naïve patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore): a phase 3, randomised, controlled trial. Morris, Michael J et al. *The Lancet*, Volume 404, Issue 10459, 1227 - 1239
3. ERA 223: A phase III trial of radium-223 (Ra-223) in combination with abiraterone acetate and prednisone/prednisolone for the treatment of asymptomatic or mildly symptomatic chemotherapy-naïve patients (pts) with bone-predominant metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). Smith, M.R. et al. *Annals of Oncology*, Volume 29, viii723
4. A phase III trial of docetaxel versus docetaxel and radium-223 (Ra-223) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): DORA. Meeting Abstract: 2021 ASCO Annual Meeting. Morris, Michael J et al.

Copyright

Aerzteverlag medinfo AG

Die Fortbildungszeitschrift für Onkologie und Hämatologie

- ▶ Die «**info@ONCO-SUISSE**» ist das offizielle Organ der oncosuisse
- ▶ Sie bietet 8x pro Jahr prägnante und praxisrelevante Fortbildung für alle onkologisch tätigen Ärzte
- ▶ Die Themen planen Herausgeber plus Herausgeber-Board, ausgewiesene Experten aus der ganzen Schweiz verfassen die Beiträge
- ▶ Mitherausgeber sind unter anderem die SAKK, SSMO, SRO, SGH und die Krebsliga Schweiz



Ich möchte keine Ausgabe der Zeitschrift «info@ONCO-SUISSE» verpassen und wünsche:

(7 Ausgaben/Jahr) für Fr. 95.–

ein Kombiabo «info@ONCO-SUISSE» mit «Therapeutische Umschau» für Fr. 245.–

Name, Vorname: _____
 Fachgebiet: _____
 Strasse: _____
 PLZ, Ort: _____
 Datum: _____

Bitte senden an:

Aerzteverlag **medinfo** AG
 Seestr. 141 · 8703 Erlenbach
 www.medinfo-verlag.ch
 info@medinfo-verlag.ch



Prof. Dr. med.
Bernd Kasper

Aktuelles zur Therapie von Desmoiden

Desmoid Tumoren (DT) sind seltene, lokal aggressive fibroblastische Proliferationen mit unvorhersehbarem klinischem Verlauf, die mehrheitlich Frauen um das 35. Lebensjahr betreffen. Während DT selten lebensbedrohlich sind, schränken sie durch chronische Schmerzen und funktionelle Defizite die Lebensqualität der Patienten stark ein. Ein Paradigmenwechsel in der Behandlung hat dazu geführt, dass asymptomatische Patienten primär durch «Active Surveillance» beobachtet werden, anstatt einer aggressiven chirurgischen oder strahlentherapeutischen Intervention. Internationale Leitlinien basieren auf systematischen Evidenzanalysen und fördern die Harmonisierung von Therapieansätzen, einschliesslich neuer lokaler und medikamentöser Optionen. Aktuelle Studien zeigen eine vielversprechende Wirksamkeit medikamentöser Therapien, wie der Tyrosinkinase Inhibitoren Sorafenib und Pazopanib, sowie der innovativen Gamma Sekretase Inhibitoren wie Nirogacestat. Letzteres ist die erste von der FDA zugelassene Therapie für DT und bietet signifikante Verbesserungen in progressionsfreier Überlebenszeit und Lebensqualität. Dieser Fortschritt markiert eine neue Ära in der Behandlung von Desmoid Tumoren.

Desmoid tumors (DT) are rare, locally aggressive fibroblastic proliferations with an unpredictable clinical course that predominantly affect women around the age of 35. While DT are rarely life-threatening, they severely limit patients' quality of life due to chronic pain and functional deficits. A paradigm shift in treatment has led to asymptomatic patients being monitored primarily through "active surveillance" rather than aggressive surgical or radiotherapeutic intervention. International guidelines are based on systematic evidence reviews and promote the harmonization of treatment approaches, including new local and drug options. Current studies show promising efficacy of drug therapies such as the tyrosine kinase inhibitors sorafenib and pazopanib, as well as innovative gamma secretase inhibitors such as nirogacestat. The latter is the first FDA-approved therapy for DT and offers significant improvements in progression-free survival and quality of life. This advance marks a new era in the treatment of desmoid tumors.

Key words: Desmoid tumors, Active surveillance, Gamma secretase inhibitors

Epidemiologie und klinische Merkmale

Desmoid Tumoren stellen eine seltene Erkrankung dar, die histologisch durch eine lokal aggressive, monoklonale, fibroblastische Proliferation und klinisch durch einen variablen und oft unvorhersehbaren Verlauf gekennzeichnet ist. Die Inzidenz liegt bei 5-6 Fällen pro 1 Million Einwohner pro Jahr, mit einem charakteristischen Altersgipfel um die 35 Jahre bei weiblicher 2:1 Prädominanz (1). DT Patienten sind klinisch oftmals durch chronische Schmerzen, funktionelle Defizite, psychische Probleme und eine allgemeine Abnahme der Lebensqualität im täglichen Leben eingeschränkt; ein Desmoid ist jedoch prinzipiell meist keine lebensbedrohliche Erkrankung. Die vorhandene Literatur zu Desmoiden ist spärlich und es liegen überhaupt nur wenige prospektive Studien oder Metaanalysen vor. Daher gibt es seit mittlerweile zehn Jahren eine Initiative, Sarkom Experten unterschiedlicher Disziplinen mit Patienten und Patientenvertretern zusammenzubringen, zunächst aus Europa (2, 3) und seit 2018 weltweit mit Vertretern aus Nord- und Südamerika, Kanada und Asien, um die Behandlungsprinzipien von Patienten mit Desmoiden zu harmonisieren (4).

Von der Chirurgie zur «Active Surveillance»

Das aktuelle Update dieser gemeinsamen, globalen, Evidenzbasierten Konsensus Leitlinie der «The Desmoid Tumor Working Group» setzt den Fokus auf die Frage der Dauer einer «Active Surveillance» Strategie bis zum Beginn einer aktiven Therapie, die Rolle der lokalen Therapieoptionen wie beispielsweise Kryotherapie neben Chirurgie und Strahlentherapie sowie die Positionierung der neuen medikamentösen Behandlungsoptionen allen voran der Gamma Sekretase Inhibitoren.

Konsensus Empfehlungen wurden erreicht durch erstens, eine evidenzbasierte systematische Literaturrecherche durch ein unabhängiges Institut unter Einbeziehung von methodologischen Experten, gefolgt von einer Evidenzanalyse nach GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) sowie durch zweitens, eine Konsensus-Sitzung in Mailand, Italien, im Juni 2023 unter der Schirmherrschaft des Europäischen Referenznetzwerks für seltene solide Tumoren im Erwachsenenalter (EURACAN) mit Unterstützung der Patientenvertretung Sarcoma Patient Advocacy Global Network (SPAGN), The Desmoid Tumor Research Foundation (DTRF) sowie nationalen Desmoid Patientenorganisationen. Als Ergebnis dieses Treffens wurde ein umfassendes Positionspapier verfasst und veröffentlicht (5).

Historisch galt die vollständige chirurgische Resektion als Erstbehandlung für Patienten mit DT. Mittlerweile hat es einen Paradigmenwechsel im Management asymptomatischer DT Patienten gegeben, wobei das derzeit empfohlene primäre Vorgehen eine «Active Surveillance»-Strategie darstellt. Drei aktuelle prospektive Beobachtungsstudien zeigen eindeutig, dass «Active Surveillance» neu diagnostizierter DT eine wirksame Strategie ist, um einerseits Patienten besser für eine aktive Behandlung zu selektieren und andererseits Patienten vor unnötig aggressiven Behandlungen zu bewahren (6, 7, 8). Sie bestätigen retrospektive Daten und stehen im Einklang mit den Konsensus-Empfehlungen der «The Desmoid Tumor Working Group» hinsichtlich der aktiven Überwachungsstrategie. Die Chirurgie und Strahlentherapie treten somit immer mehr in den Hintergrund und werden von medikamentösen Therapieoptionen abgelöst.

Neue medikamentöse Therapieoptionen

Bisher liegen klinische Phase III Daten lediglich für den Tyrosinkinase Inhibitor Sorafenib und zuletzt für den Gamma Sekretase Inhibitor Nirogacestat vor. Sorafenib wurde in einer Placebo-kontrollierten Phase III Studie untersucht. 87 Patienten (medianes Alter 39 Jahre [Range: 18-72]) wurden mit Sorafenib 400 mg täglich oder Placebo im Verhältnis 2:1 behandelt. Die Analyse von 85 Patienten zeigte, dass das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) von 11,3 Monaten für Placebo statistisch signifikant verlängert werden konnte ($p < 0,0001$); das Progressionsrisiko konnte im Sorafenib Arm um den Faktor 7 reduziert werden. Die Ansprechrate lag im Sorafenib Arm bei 33 %, allerdings auch bei 20 % im Placebo Arm. Für Sorafenib bekannte Nebenwirkungen umfassten Fatigue, Hautausschlag, Bluthochdruck sowie gastrointestinale Beschwerden (9). Eine randomisierte Phase II Studie (DESMOPAZ) untersuchte den Einsatz von Pazopanib 800 mg oral täglich im Vergleich zu einer Chemotherapie Kombination aus Methotrexat (30 mg/m^2) plus Vinblastin (5 mg/m^2) im Verhältnis 2:1 bei 72 RECIST progredienten Desmoid Patienten: 48 Patienten im Pazopanib Arm, 24 Patienten im Chemotherapie Arm (medianes Alter 40 Jahre [Range: 18-79]). Die 6-Monate «Non-progression» Rate, der primäre Endpunkt der Studie, lag im Pazopanib Arm bei 81 % und im Chemotherapie Arm bei 45 %. Das beste Ansprechen lag bei 37 % im Pazopanib Arm und 25 % im Chemotherapie Arm (10).

Der neueste medikamentöse Therapieansatz bei Desmoiden umfasst die Testung von Gamma Sekretase Inhibitoren (11). Die Daten der weltweiten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase III Studie (DeFi) zum Einsatz von Nirogacestat bei 142 RECIST progredienten Desmoid Patienten zeigten eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS bei einer Reduktion des Risikos einer Krankheitsprogression um 71 %. Die Ansprechrate lag für Nirogacestat bei 41 % im Vergleich zu 8 % im Placebo Arm. Nirogacestat zeigte eine gute Verträglichkeit; die häufigsten Nebenwirkungen waren Diarrhöe (84 %), Übelkeit (54 %), Fatigue (51 %), Hypophosphatämie (42 %), und Hautausschläge (32 %); 95 % aller Behandlungs-assoziierten Nebenwirkungen waren Grad 1 oder 2. Bei Frauen im gebärfähigen Alter zeigten 27 von 36 (75 %) Zeichen einer ovariellen Toxizität, die bei 20 Studienteilnehmerinnen (74 %) rever-

sibel war. Darüber hinaus konnte die Studie alle sekundären Endpunkte erreichen und führte zu einer statistisch signifikanten Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomlast sowie der gesamten Lebensqualität (12). Nirogacestat ist damit die erste FDA-zugelassene Medikation in dieser Indikation überhaupt und kann auch in Europa die Standardtherapie für progrediente (und symptomatische) Desmoid-Patienten werden (13).

Prof. Dr. med. Bernd Kasper

Universität Heidelberg, Universitätsklinikum Mannheim
Mannheim Cancer Center (MCC), Sarkom Zentrum
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
D-68167 Mannheim

Interessenkonflikte

BK gibt Beratungstätigkeit für Ayala, Bayer, Boehringer Ingelheim, GSK, Roche, Springworks Therapeutics an. BK erhält Honorare von Bayer, GSK und PharmaMar sowie Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen von Ayala, Cogent, PharmaMar, Rain Therapeutics, Springworks Therapeutics.

Literatur

- Kasper B, Stroebel P, Hohenberger P. Desmoid tumors - clinical features and treatment options for advanced disease. *Oncologist* 2011; 16: 682-693.
- Kasper B, Baumgarten C, Bonvalot S et al. on behalf of the Desmoid Working Group. Management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus approach based on patients' and professionals' expertise - a Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organisation For Research and Treatment of Cancer (EORTC) / Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) initiative. *Eur J Cancer* 2015; 51: 127-136.
- Kasper B, Baumgarten C, Garcia J et al. on behalf of the Desmoid Working Group. An update on the management of sporadic desmoid-type fibromatosis: a European consensus initiative between Sarcoma Patients EuroNet (SPAEN) and European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) / Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *Ann Oncol* 2017; 28: 2399-2408.
- The Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. *Eur J Cancer* 2020; 127: 96-107.
- Kasper B, Baldini EH, Bonvalot S, et al. Current management of desmoid tumors: an update from The Desmoid Tumor Working Group. *JAMA Oncol* 2024; 10(8): 1121-1128.
- Bonvalot S, Cozic N, Le Cesne A, et al. Initial Active Surveillance Strategy for Patients with Peripheral Sporadic Primary Desmoid-Type Fibromatosis: A Multi-centric Phase II Observational Trial. *Ann Surg Oncol* 2023; 30: 8653-8659.
- Schut ARW, Timbergen MJM, van Broekhoven DLM, van Dalen T, J van Houdt WJ, Bonenkamp JJ, Sleijfer S, Grünhagen DJ, Verhoef V. A Nationwide Prospective Clinical Trial on Active Surveillance in Patients with Non-Intra-Abdominal Desmoid-Type Fibromatosis: The GRAFITI Trial. *Ann Surg* 2023; 277: 689-696.
- Colombo C, Fiore M, Grignani G, Tolomeo F, Merlini A, Palassini E, Collini P, Stacchiotti S, Casali PG, Perrone F, Mariani L, Gronchi A. A Prospective Observational Study of Active Surveillance in Primary Desmoid Fibromatosis *Clin Cancer Res* 2022; 28: 4027-4032
- Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, et al. Sorafenib for Advanced and Refractory Desmoid Tumors. *N Engl J Med* 2018; 379: 2417-2428.
- Toulmonde M, Pulido M, Ray-Coquard I, et al. Pazopanib or methotrexate-vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2019; 20: 1263-1272.
- Messersmith WA, Shapiro GI, Cleary JM et al. A phase I, dose-finding study in patients with advanced solid malignancies of the oral gamma-secretase inhibitor PF-03084014. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 60-67.
- Gounder MM, Ratan R, Alcindor T, et al. Nirogacestat, a γ -Secretase Inhibitor for Desmoid Tumors. *N Engl J Med* 2023; 388:898-912.
- <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-therapy-rare-type-non-cancerous-tumors>

Copyright

Aerzteverlag medinfo AG

Take-Home Message

- ◆ Desmoid Tumoren sind selten, treten bevorzugt bei Frauen um das 35. Lebensjahr auf und sind durch eine lokal aggressive, aber meist nicht lebensbedrohliche Proliferation gekennzeichnet.
- ◆ Die «Active Surveillance»-Strategie hat sich als wirksamer und schonender Ansatz etabliert, um unnötige aggressive Therapien bei asymptomatischen Patienten zu vermeiden.
- ◆ Neue Medikamente wie Sorafenib, Pazopanib und insbesondere der Gamma Sekretase Inhibitor Nirogacestat zeigen vielversprechende Ergebnisse bei der Kontrolle von Tumorwachstum und Verbesserung der Lebensqualität.
- ◆ Die globale Initiative der «The Desmoid Tumor Working Group» harmonisiert evidenzbasierte Behandlungsstrategien, fördert Innovationen und stärkt die Einbindung von Patientenorganisationen.

Bewertung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von PET-gesteuertem BrECADD gegenüber eBEACOPP beim klassischen Hodgkin-Lymphom im fortgeschrittenen Stadium (HD21)



Prof. Dr. med.
Christoph Renner

Hintergrund

Eine intensivierte systemische Chemotherapie hat die höchste Heilungsrate beim klassischen Hodgkin-Lymphom (cHL) im fortgeschrittenen Stadium, doch kann dies mit dem Preis schwerer und möglicherweise lebenslang anhaltender Toxizitäten einhergehen. Mit dem neuen Regime aus Brentuximab Vedotin, Etoposid, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Dacarbazin und Dexamethason (BrECADD) sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis der cHL-Behandlung im fortgeschrittenen Stadium - gesteuert mit einer PET-CT Untersuchung nach zwei Zyklen - verbessert werden.

Methoden

Diese randomisierte, multizentrische, parallele, offene Phase-3-Studie wurde in 233 Prüfbzentren in neun Ländern an Erwachsenen im Alter von ≤ 60 Jahren mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenen cHL (d.h. Ann-Arbor-Stadium III/IV, Stadium II mit B-Symptomen und entweder einem oder beiden Risikofaktoren - grosse mediastinale Masse und extranodale Läsionen) durchgeführt. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip (1:1) vier oder sechs Zyklen Etoposid (200 mg/m^2 intravenös an den Tagen 1-3), Doxorubicin (35 mg/m^2 intravenös an Tag 1) und Cyclophosphamid (1250 mg/m^2 intravenös an Tag 1), sowie Standarddosen von Bleomycin (10 mg/m^2 intravenös an Tag 8), Vincristin (1.4 mg/m^2 intravenös an Tag 8), Procarbazin (100 mg/m^2 oral an den Tagen 1-7), und Prednison (40 mg/m^2 oral an den Tagen 1-14; eBEACOPP) oder dem BrECADD Regime gesteuert durch eine PET-CT Untersuchung nach zwei Zyklen zugeteilt. Hierarchische koprimäre Endpunkte waren: 1. Der Nachweis einer verbesserten Verträglichkeit, und 2. eine nicht unterlegene Wirksamkeit, definiert durch das Progressions-freie Überleben

(PFS) mit einer absoluten Nichtunterlegenheitsmarge von 6 Prozent für BrECADD im Vergleich zu eBEACOPP. Ein zusätzlicher Test auf Überlegenheit beim PFS sollte durchgeführt werden, wenn die Nichtunterlegenheit festgestellt worden war.

Ergebnisse

Zwischen Juli 2016 und August 2020 wurden 1500 Patienten eingeschlossen, von denen 749 nach dem Zufallsprinzip BrECADD oder 751 eBEACOPP erhielten. 1482 Patienten wurden in die Intention-to-Treat-Analyse einbezogen. Das mediane Alter der Patienten lag bei 31 Jahren. 838 (56%) der 1482 Patienten waren männlich und 644 (44%) weiblich. Die behandlungsbedingte Morbidität war bei BrECADD deutlich geringer (312 [42%] von 738 Patienten) als mit eBEACOPP (430 [59%] von 732 Patienten; $p < 0,0001$). Bei einem medianen Follow-up von 48 Monaten verbesserte BrECADD das PFS mit einer Hazard Ratio von 0,66 ($p = 0,035$); das geschätzte progressionsfreie 4-Jahres-Überleben betrug 94,3% für BrECADD und 90,9% für eBEACOPP. Die 4-Jahres-Gesamtüberlebensraten lagen bei 98,6% bzw. 98,2%.

Schlussfolgerung

Die PET-gesteuerte Behandlung mit BrECADD nach zwei Zyklen ist besser verträglich und wirksamer als eBEACOPP in der Erstlinienbehandlung von erwachsenen cHL-Patienten im fortgeschrittenen Stadium.

Literatur

Peter Borchmann et al., Lancet. 2024;404(10450):341-352. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01315-1.

Studie

Diese Studie wurde bei ClinicalTrials.gov registriert (NCT02661503) und von Takeda Oncology finanziert.



Jetzt reinschauen!

www.oncotalks.ch

Die Plattform für Themen rund um
Onkologie & Hämatologie in der Schweiz

Aktuelle Berichte über fachliche, politische
und auch kontroverse Themen!

Nivolumab+AVD beim klassischen Hodgkin-Lymphom im fortgeschrittenen Stadium

Hintergrund

Die Einbeziehung von Brentuximab Vedotin in die Behandlung des klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) im fortgeschrittenen Stadium verbessert die Ergebnisse bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten. Allerdings erhöht Brentuximab Vedotin die toxische Wirkung der Behandlung bei Erwachsenen. Zudem müssen mehr als die Hälfte der behandelten Kinder sich nach der Systemtherapie noch einer konsolidierenden Bestrahlung unterziehen und die Behandlung im Rückfall bleibt eine Herausforderung, auch wenn die Therapie mit PD1-blockierenden Antikörpern eine hohe Wirksamkeit in dieser Situation aufweist. Der Stellenwert einer PD1-blockierenden Antikörpertherapie in der Erstlinientherapie von cHL ist bisher nur in kleinen Kollektiven mit hoffnungsvollen Ergebnissen geprüft worden.

Methoden

Die Studie beruht auf einer multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-3-Studie mit Patienten im Alter von mindestens 12 Jahren mit neu diagnostiziertem cHL im Stadium III oder IV. Die Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip entweder Brentuximab Vedotin mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (BV+AVD) oder Nivolumab mit Doxorubicin, Vinblastin und Dacarbazin (N+AVD) zugeteilt. Vorab festgelegte Patienten konnten eine Strahlentherapie erhalten, die auf verbleibende stoffwechselaktive Läsionen gerichtet war. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Beobachtung eines Fortschreitens der Erkrankung oder des Todes aus beliebiger Ursache.

Ergebnisse

Von 994 randomisierten Patienten wurden 970 in die Intention-to-treat-Population für die Wirksamkeitsanalysen aufgenommen. Bei der zweiten geplanten Zwischenanalyse mit einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 12,1 Monaten wurde der Schwellenwert für die Wirksamkeit überschritten, was darauf hindeutet, dass N+AVD das PFS im Vergleich zu BV+AVD signifikant verbessert (zweiseitiges $p = 0,001$). Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit wurde die Analyse mit einer längeren Nachbeobachtungszeit wiederholt und bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 2,1 Jahren betrug das 2-Jahres-PFS 92% für N+AVD im Vergleich zu 83% für BV+AVD. Insgesamt erhielten 7 Patienten eine Strahlentherapie. Immunbedingte Nebenwirkungen traten bei Nivolumab selten auf; bei Brentuximab Vedotin kam es häufiger zu Behandlungsabbrüchen.

Schlussfolgerung

N+AVD führt bei Jugendlichen und Erwachsenen mit cHL-Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium III oder IV zu einem längeren PFS als BV+AVD und hat ein besseres Nebenwirkungsprofil.

Literatur

Herrera AF et al., N Engl J Med 2024;391:1379-89. DOI: 10.1056/NEJMoa2405888

Studie

Diese Studie wurde bei ClinicalTrials.gov unter NCT03907488 registriert und durch das National Cancer Institute der National Institutes of Health und andere finanziert.

Diskussionspunkte

1. Die Behandlung einer cHL-Erkrankung im fortgeschrittenen Stadium hat in den letzten Jahrzehnten deutliche Fortschritte mit hohen Heilungsraten erzielt und es laufen derzeit mehrere Studien mit der Frage, ob eine De-Eskalation der Behandlungintensität bei Beibehaltung der exzellenten Wirksamkeit zur Vermeidung von Spättoxizitäten möglich ist.
2. Beide Therapieregime, BrECADD als auch N-AVD erfüllen diese Kriterien einer verbesserten Wirksamkeit bei reduzierter Toxizität. Damit sind beide Regime als sog. Standardtherapien anzusehen und sollten – wenn immer möglich – nach Kostengutsprache eingesetzt werden
3. Die SWOG N-AVD Studie ist von hoher Bedeutung in der Behandlung pädiatrischer cHL-Patienten, da diese ab dem Alter > 12 Jahre eingeschlossen werden konnten.
4. Ein direkter Vergleich zwischen BrECADD und N-AVD liegt nicht vor. Damit muss eine individuelle Abwägung der Wirksamkeit bei doch unterschiedlichem Toxizitätsprofil erfolgen.



Prof. Dr. med.
Beat Thürlimann

Normales Brustgewebe enthält seltene Populationen aneuploider Epithelzellen

Aneuploide Epithelzellen sind bei Brustkrebs häufig anzutreffen; ihr Vorkommen in normalem Brustgewebe ist jedoch nicht gut bekannt. Um diese Frage zu klären, wurden mit Hilfe der Einzelzell-DNA-Sequenzierung ein Profil der Veränderungen in der Zahl der Kopien in 83 206 Epithelzellen aus dem Brustgewebe von 49 gesunden Frauen erstellt und die Proben von 19 Frauen mit Einzelzell-DNA und einem Assay für Transposase-zugängliche Chromatin-Sequenzierung untersucht. Die Daten zeigen, dass alle Frauen seltene aneuploide Epithelzellen (Median 3,19%) aufwiesen, die mit dem Alter zunahmen. Viele aneuploide Epithelzellen (Median 82,22%) in normalem Brustgewebe expandierten klonal und wiesen Veränderungen der Zahl der

Kopien auf, die an invasiven Brustkrebs erinnern (Gewinne von 1q; Verluste von 10q, 16q und 22q). Das Co-Assay-Profil zeigte, dass die aneuploiden Zellen hauptsächlich mit den beiden luminalen Epithellinien assoziiert waren, und das räumliche Mapping zeigte, dass sie in duktalem und lobulärem Strukturen mit normaler Histopathologie lokalisiert waren. Insgesamt zeigen diese Daten, dass selbst gesunde Frauen klonale Expansionen von seltenen aneuploiden Epithelzellen in ihrem Brustgewebe aufweisen.

Literatur

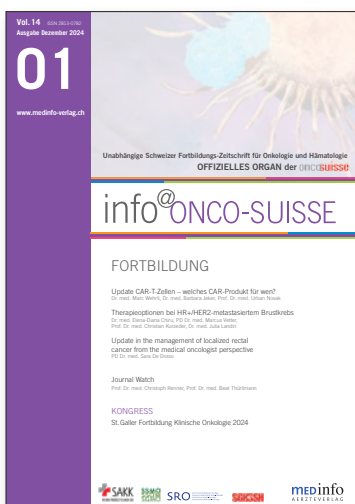
Lin Y et al. Normal breast tissues harbour rare populations of aneuploid epithelial cells. Nature 2024 ; <https://doi.org/10.1038/s41586-024-08129-x>

Kommentar

Viele Patienten fragen, wann denn der Krebs bei Ihnen angefangen habe und: Wie lange habe ich denn das schon in mir? Das fragen sich auch die beteiligten Ärzte und wir wissen natürlich die Antwort nicht.

Die Publikation gibt eine interessante Perspektive aus zellmolekularer Ebene. Die Publikation zeigt bei Brustdrüsengewebe wie es häufig zu einer Akkumulation von Veränderungen kommt, wie wir sie charakteristisch bei Brustkrebs finden. Interessant ist vor allem, dass solche Veränderung in den Geweben von allen Patientinnen gefunden wurden. Trotzdem sind diese Patientinnen gesund.

ANKÜNDIGUNG



Vol. 14 · Ausgabe 01 · Februar 2024

Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?

- FORTBILDUNG**
- ▶ Therapie des Ovarialkarzinoms
 - ▶ Digital Pathology
- JOURNAL WATCH**
- ▶ Solide Tumore
Prof. Dr. med. Beat Thürlimann
 - ▶ Hämato-Onkologie
Prof. Dr. med. Jakob Passweg

Tislelizumab – Neue Behandlungsoption beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Im Jahr 2020 war das Ösophaguskarzinom die siebthäufigste Krebserkrankung weltweit und die sechsthäufigste Ursache für krebserkrankte Todesfälle (1). Das Plattenepithelkarzinom der Speiseröhre (ESCC) ist der häufigste histologische Subtyp und macht mehr als 85 % der Ösophaguskarzinome weltweit aus (2, 3).



Prof. Dr. habil. n. med.
Lucian Wyrwicz

Der gegen PD-1 gerichtete Immuncheckpoint-Inhibitor Tislelizumab stellt eine vielversprechende neue Therapieoption beim fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom dar. Anlässlich des Meet The Expert Meetings der BeiGene Switzerland GmbH im Rahmen des SOHC 2024 berichtete Prof. Dr. habil. n. med. Lucian Wyrwicz, Warschau, über die Ergebnisse der Immuntherapie mit Tislelizumab (Tevimbra®) als neue Behandlungsoption. Der Referent erinnerte zunächst an die Behandlung des ESCC vor 11 Jahren. Die ESMO-Guidelines 2013 (4) empfahlen vor allem Chemotherapien wie Epirubicin-

Cisplatin-5-FU, sowie Oxaliplatin-Docetaxel (FLOT), wobei FLOT das bevorzugte präoperative Regime für Patienten, die diese Behandlung tolerieren. Daneben wurde die Radiochemotherapie erfolgreich angewandt. Heute stehen einige Immuntherapien zur Verfügung, die auch in verschiedenen Guidelines empfohlen werden und auch in anderen Indikationen angewandt werden. Dazu gehören Nivolumab, Ipilimumab, Pembrolizumab und Tislelizumab (Tevimbra®).

Übersicht über PD-1 Antikörper bei First Line ESCC Behandlung

Die anti-PD-1 Antikörper haben sich als wichtiger Baustein in der Erstlinienbehandlung des ESCC erwiesen. «Heute haben die Patienten dadurch wesentlich bessere Aussichten als dies 2013 der Fall war» stellte der Referent fest. Die Therapie mit einem PD-1 Antikörper stellt bei Patienten mit fortgeschrittenem ESCC und PD-1-Expression 1 % oder grösser eine gute Alternative dar. Es

wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt (5).

Gesamtüberleben in der Intention-To-Treat-Analyse

Der Referent nannte als **Erstlinientherapie** insbesondere die Studien KEYNOTE-590 (Pembrolizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie) HR 0.72; p=0.0006, CHECKMATE 648 (Nivolumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie) HR 0.74; p=0.0021, (Nivolumab + Ipilimumab vs. Chemotherapie) HR 0.78; p=0.01, ESCORT-1st (Camrelizumab + Chemotherapie vs. Chemotherapie) HR =0.70; P=0.001.

PD-1 Antikörper in der Zweitlinientherapie des ESCC

Als **Zweitlinientherapie** wurden die Studien ATTRACTION-3 (Nivolumab vs. Chemotherapie) HR 0.79; p=0.0264; KEYNOTE-181 (Pembrolizumab vs. Chemotherapie) HR 0.78; P=0.0095; RATIONALE 302 (Tislelizumab vs.

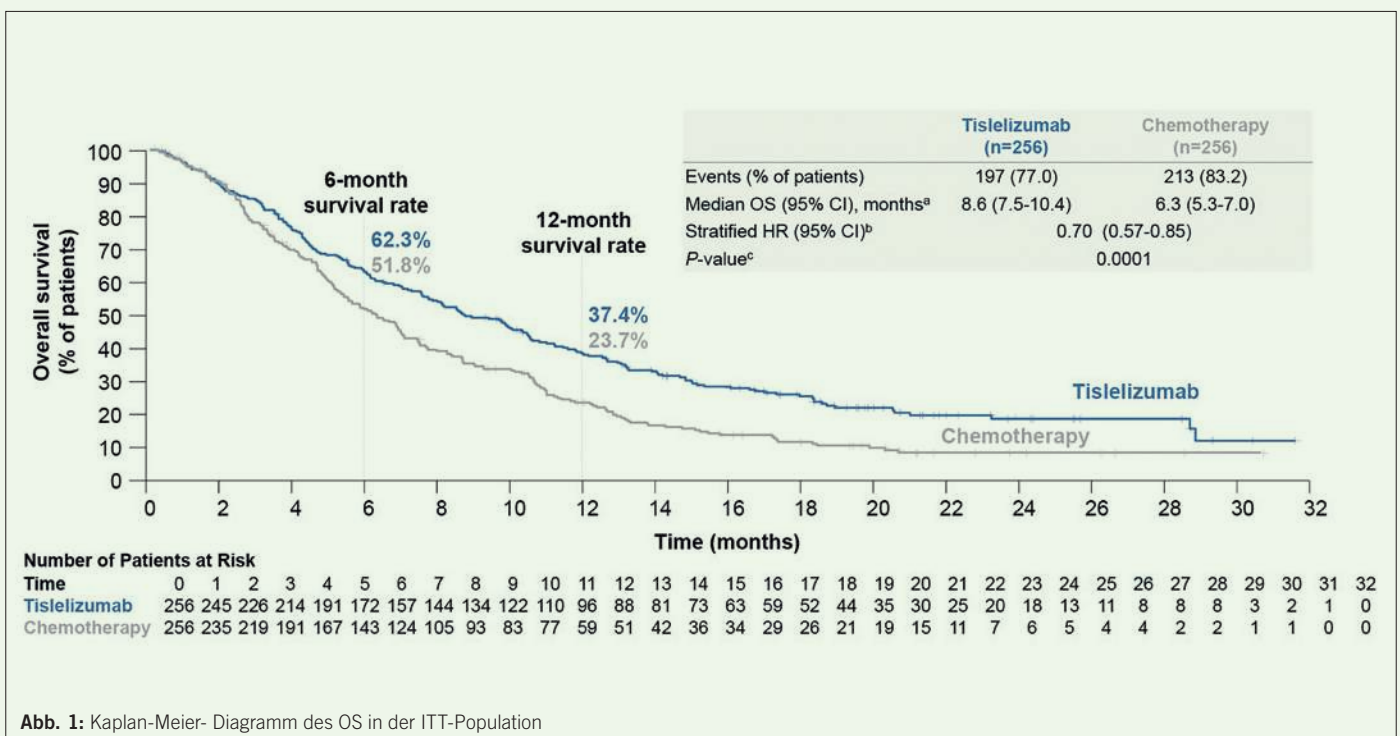


Abb. 1: Kaplan-Meier- Diagramm des OS in der ITT-Population

Chemotherapie) HR 0.70; $p=0.0001$; ESCORT (Camrelizumab vs. Chemotherapie HR 0.71; $p=0.001$) vorgestellt. Alle diese Studien zeigten ein statistisch signifikantes verlängertes OS der anti-PD-1-Therapie gegenüber der Chemotherapie. In keiner der Studien wurden neue Sicherheitssignale festgestellt.

RATIONALE 302

In dieser offenen klinischen Phase-III-Studie (6) erhielten Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ESCC, deren Tumor nach der systemischen Erstlinienbehandlung fortgeschritten war, nach dem Zufallsprinzip (1:1) intravenös Tislelizumab (Tevimbra®) 200 mg alle 3 Wochen oder eine Chemotherapie (nach Wahl des Prüfarztes Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan). Tislelizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen das programmierte Zelltodprotein 1. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) bei allen Patienten (Abb. 1). Der wichtigste sekundäre Wirksamkeitsendpunkt war das OS im PD-L1-positiven Analyse-Set (definiert als PD-L1-TAP (Tumor Area Positivity)-Score $\geq 10\%$).

Tislelizumab verbesserte das Gesamtüberleben im Vergleich zur Chemotherapie als Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ESCC

signifikant und wies ein tolerierbares Sicherheitsprofil auf. Patienten mit einem programmierten Todesliganden 1 [Score von] TAP $\geq 10\%$ zeigten auch einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil mit Tislelizumab gegenüber einer Chemotherapie.

Die Lebensqualität wurde mit Tislelizumab im Vergleich zu Chemotherapie beibehalten oder verbessert (7).

Tislelizumab ist in der Schweiz als Zweitlinientherapie für das ESCC seit dem 11. April 2024 zugelassen. Es gilt jedoch die jeweilige länderspezifische Zulassung zu berücksichtigen, welche in der Second Line in der Schweiz eindeutig ist: Für die Zweitlinientherapie des ESCC ist nur Tislelizumab zugelassen.

Schlussfolgerungen

Tislelizumab verbesserte das Gesamtüberleben im Vergleich zur Chemotherapie signifikant bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem ESCC, deren Tumoren nach der Erstlinienbehandlung fortgeschritten waren.

Der Überlebensvorteil wurde in allen Untergruppen beobachtet, einschliesslich PD-L1-Status, Ethnie und Region.

Tislelizumab zeigte in der Gesamtbevölkerung ein höheres und länger andauerndes

Ansprechen als eine Chemotherapie.

Die Behandlung mit Tislelizumab führte zu weniger Grad ≥ 3 unerwünschten Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Medikament (46.3 %) und im Zusammenhang mit der Behandlung (18.8 %) gegenüber der Chemotherapie (67.9 % und 55.8 %).

Tislelizumab hatte ein akzeptables Sicherheitsprofil mit keinen neuen Sicherheitsignalen, was es zu einer potenziellen Zweitlinienbehandlung für fortgeschrittenes/metastasiertes ESCC machte.

Literatur

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. : Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 71:209-249, 2021]
- Wang QL, Xie SH, Wahlin K, et al. : Global time trends in the incidence of esophageal squamous cell carcinoma. Clin Epidemiol 10:717-728, 2018
- Huang FL, Yu SJ: Esophageal cancer: Risk factors, genetic association, and treatment. Asian J Surg 41:210-215, 2018
- Stahl M et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi51-vi56, 2013
- Doki Y et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2022;386:449-462
- Shen L et al. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302) : A Randomized Phase III Study. J Clin Oncol 2022;40:3065-3076.
- VanCutsem E et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment of advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE 302): impact on health-related quality of life. ESMO Open 2022;7:100517.

Tevimbra® 100 mg/10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **Indikation (I):** Tevimbra (Tislelizumab) ist als Monotherapie für die 2L-Behandlung bei Progression unter oder nach platin-basierter Systemtherapie von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem ösophagealem Plattenepithelkarzinom indiziert, die noch keine Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren erhalten haben. **Dosierung (D):** Die übliche Dosis beträgt 200 mg und wird alle 3 Wochen als i.v. Infusion angewendet. Die erste Infusion sollte über 60 min verabreicht werden. Wird dies gut vertragen, sollten die nachfolgenden Infusionen über einen Zeitraum von 30 min angewendet werden. **Kontraindikationen (KI):** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **Interaktionen (IA):** Tevimbra ist ein humanisierter mAK, der durch Katabolismus aus dem Kreislauf ausgeschieden wird. Es wurden keine formellen pharmakokinetischen Interaktionsstudien durchgeführt. Die Anwendung von systemischen Kortikosteroiden und anderen Immunsuppressiva vor Beginn der Behandlung mit Tevimbra sollte mit Ausnahme physiologischer Dosen von systemischen Kortikosteroiden (10 mg Prednison/Tag oder eine äquivalente Dosis eines anderen Kortikosteroids) vermieden werden, da diese die pharmakodynamische Aktivität und damit die Wirksamkeit beeinträchtigen können. Systemische Kortikosteroide und andere Immunsuppressiva können jedoch nach Beginn der Behandlung zur Behandlung von immunbedingten unerwünschten Wirkungen eingesetzt werden. **Schwangerschaft (SS):** Tevimbra darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Während der Behandlung mit Tevimbra und für mindestens 4 Monate nach der letzten Gabe muss eine wirksame Empfängnisverhütung angewendet werden. **Unerwünschte Wirkungen (UW):** Sehr häufig: Lymphozyten und Hämoglobin erniedrigt, Leukozyten, Thrombozyten und Neutrophile vermindert, Hypothyreose, Natrium und Kalium erniedrigt, Husten, Diarrhoe, Albumin erniedrigt, Aspartataminotransferase, alkalische Phosphatase, Alaninaminotransferase und Bilirubin erhöht, Ausschlag, Pruritus, Ermüdung, Kreatinkinase und Kreatinin erhöht. Häufig: Hämoglobin und Lymphozyten erhöht, Hyperthyreose, Thyreoiditis, Hyperglykämie, Kalium und Natrium erhöht, Dyspnoe, Pneumonitis, Stomatitis, Hepatitis, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Athralgie, Myalgie, Reaktionen in Zusammenhang mit einer Infusion. Gelegentlich: Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Diabetes mellitus, Uveitis, Myokarditis, Pankreatitis, Kolitis, schwere Hautreaktionen, Myositis, Arthritis, Nephritis. Selten: Perikarditis und Zöliakie. Unbekannt: Stevens-Johnson-Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse. **Zulassungsinhaber (ZI):** BeiGene Switzerland GmbH, Aeschengraben 27, 4051 Basel, Email: switzerland_affiliate@beigene.com, Servicehotline für Rückfragen zum Produkt: Tel: 0800 005 647. **Abgabekategorie:** A **Ausführliche Informationen:** Siehe Fachinformation, www.swissmedinfo.ch Stand der Information: Oktober 2024.

Beitrag Online als pdf



IMPRESSUM

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

Redaktion: Eleonore Droux

Quelle: Meet the Expert SOHC Basel

Inhaltlich verantwortet und finanziert von BeiGene Switzerland GmbH

© Arztverlag medinfo AG, Erlenbach

ESMO 2024

Urothelkarzinom

Am ESMO-Kongress 2024 in Barcelona wurden verschiedene Studien zum Management von nicht-muskelinvasivem Blasenkrebs (NMIBC), muskelinvasivem Blasenkrebs (MIBC) sowie lokal fortgeschrittenem/metastasiertem (la/m) Blasenkrebs präsentiert. Dieser Artikel gibt einen kurzen Überblick über je eine herausragende Studie aus jeder Gruppe.

NMIBC – SunRISe-1-Studie

Dr. Michiel Van der Heijden präsentierte aktualisierte Daten aus der SunRISe-1-Studie, die TAR-200, ein intravesikales Gemcitabin-Abgabesystem, und Cetrelimab bei Patienten mit BCG-unempfindlichem Hochrisiko-NMIBC untersucht, die für eine radikale Zystektomie nicht geeignet sind oder diese ablehnen. Die Studie testete in den Kohorten 1-3 TAR-200 in Kombination mit Cetrelimab, TAR-200 allein und Cetrelimab allein.

Die Ergebnisse zeigen, dass TAR-200 allein die höchste vollständige Ansprechrate von 84 % erzielte, mit einer 12-Monats-Ansprechrate von 57,4 %. Die Ansprechdauer war nachhaltig, da 82 % der Patienten nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 9,2 Monaten weiterhin in Remission waren. Die Kombinationstherapie (TAR-200 + Cetrelimab) führte zu einer niedrigeren vollständigen Ansprechrate (68 %) und häufiger zu schweren Nebenwirkungen (35,8 %) im Vergleich zu den Einzeltherapien.

MIBC – NIAGARA-Studie

Die Ergebnisse der mit Spannung erwarteten NIAGARA-Studie wurden von Dr. Thomas Powles vorgestellt. Diese Phase-3-Studie untersuchte die Wirksamkeit von neoadjuvantem Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin/Cisplatin (GC), gefolgt von einer radikalen Zystektomie und adjuvantem Durvalumab, im Vergleich zur aktuellen Standardtherapie mit neoadjuvanter GC-Behandlung bei Cisplatin-geeigneten MIBC-Patienten.

Mit 1063 randomisierten Patienten zeigte die Studie eine signifikante Verbesserung des ereignisfreien Überlebens (EFS) und des Gesamtüberlebens (OS) in der Durvalumab-Gruppe. Die EFS-Rate nach zwei Jahren lag bei 67,8 % in der Durvalumab-Gruppe gegenüber 59,8 % in der Kontrollgruppe (Hazard Ratio [HR] 0,68; $p < 0,0001$). Während die anfängliche Analyse der pathologischen kompletten Remission (pCR) nicht statistisch signifikant war, zeigte eine Re-Analyse 2024 einen nominalen Vorteil zugunsten von Durvalumab ($p = 0,0005$). Nach 24 Monaten betrug die OS-Rate 82,2 % für die Durvalumab-Gruppe im Vergleich zu 75,2 % in der Kontrollgruppe (HR 0,75; $p = 0,016$), was auf einen deutlichen Überlebensvorteil hindeutet. Die Sicherheitsprofile beider Gruppen waren ähnlich, mit gut handhabbaren Nebenwirkungen und ohne Auswirkungen auf das Timing der Operation. Diese Ergebnisse unterstützen Durvalumab in

Kombination mit Chemotherapie als potenziellen neuen Standard für MIBC.

la/m Urothelkarzinom – Disitamab Vedotin und Pembrolizumab

Laufende Studien deuten darauf hin, dass Antikörper-Wirkstoff-Konjugate eine gezielte Therapie für fortgeschrittenes und metastasiertes Urothelkarzinom bieten könnten. Dr. Matthew Galsky präsentierte Phase-2-Ergebnisse zu Disitamab Vedotin (DV) in Kombination mit Pembrolizumab (P) zur Behandlung von HER2-exprimierendem, unbehandeltem la/m Urothelkarzinom. Unter 20 Patienten zeigte die Kombination eine Gesamtansprechrate (ORR) von 75 %, wobei 35 % eine komplette und 40 % eine partielle Remission erreichten. Die Therapie war sowohl bei HER2-positiven als auch HER2-niedrigen Fällen wirksam (ORR von 66,7 % bzw. 78,6 %). Die Kombination DV+P wurde allgemein gut vertragen, obwohl 45 % Nebenwirkungen \geq Grad 3 erlebten. Diese vielversprechenden Ergebnisse unterstützen DV+P als potenzielle Therapie für HER2-exprimierende la/m Urothelkarzinome. Eine Phase-3-Studie (NCT05911295) rekrutiert derzeit 700 Patienten und soll 2029 abgeschlossen werden.

▼ Dr. med. Silvan Sigg¹, Prof. Dr. med. Richard Cathomas²

¹ Kantonsspital Luzern, Klinik für Urologie, 6000 Luzern

² Kantonsspital Graubünden, Medizinische Onkologie und Hämatologie, 7000 Chur



Dr. Michael
Röthlisberger

Aktuelle Krebspolitik

Im Folgenden werden krebspolitisch relevante Entscheide aus der Herbstsession 2024 vorgestellt.

KVG. Änderung (Massnahmen zur Kostendämpfung – Paket 2) (22.062)

Kt.Iv. JU. Die skandalöse Entwicklung der Medikamentenpreise stoppen (19.320)

Geschäftstyp: Geschäft des Bundesrats

Urheber/-in: Bundesrat

Stand der Beratung: Differenzbereinigung

Nächster Schritt: Behandlung Kommission Erstrat

Aktueller Stand: Der Bundesrat will die Prämienbelastung für die Menschen in der Schweiz dämpfen. Nach einem ersten Massnahmenpaket hat er an seiner Sitzung vom 7. September 2022 das zweite Massnahmenpaket zur Kostendämpfung zuhanden des Parlaments verabschiedet. Die Massnahmen verbessern die medizinische Versorgung und bremsen das Kostenwachstum im Gesundheitswesen. Der Ständerat befasst sich am 13.6.2024 als Zweitrat mit der Vorlage. Er nahm die zuvor vom Nationalrat gestrichenen Netzwerke zur koordinierten Vorsorge wieder auf. Mit Art. 52e ergänzte er die Vorlage mit Kostenfolgenmodellen (Ausgleichszahlungen, wenn Medikament gewissen Umsatz überschreitet). Die Nutzung von Versichertendaten wurden präzisiert und die Taxpunkte plafoniert. Weiter nahm der Rat auf Antrag seiner Kommission Anpassungen am neuen Vergütungsmodell (Art. 52d) vor. So soll die Eidgenössische Arzneimittelkommission angehört werden, bevor ein Medikament auf eine provisorische Liste aufgenommen und anschliessend, während zwei Jahren, zu einem vorläufigen Preis von der obligatorischen Krankenpflegeversicherung vergütet wird. Entsprechend sollen nicht alle Medikamente, die im beschleunigten Verfahren von Swissmedic zugelassen werden, auf diese provisorische Liste aufgenommen werden. Zudem soll es keine Beschwerdemöglichkeiten zur Aufnahme auf diese Liste geben und auch nicht zum Entfernen nach Ablauf der zwei Jahre. Wird das Medikament nach Ablauf der zwei Jahre nicht auf die Spezialitätenliste aufgenommen, soll der vorläufige Preis auch für eine allfällige Vergütung im Einzelfall massgeblich sein. Damit will die Kommission ein ausgewogenes Vergütungsmodell einführen, das auf dringend benötigte und besonders vielversprechende Therapien ausgerichtet ist.

Wie der Bundesrat und der Nationalrat sprach sich der Ständerat auf Antrag seiner Kommission dafür aus, Preismodelle für teure, innovative Arzneimittel im Gesetz zu verankern. Sie präzisierte aber, dass diese nur ausnahmsweise angewendet werden sollen, und lehnt die Ergänzung des Nationalrates ab, wonach das Bundesamt für Gesundheit nur auf Antrag der Zulassungsinhaberin Preismodelle vereinbaren kann.

Gleichzeitig beriet der Ständerat über die Motion Zugang zu Orphan Drugs. Mit dieser Motion soll der "Orphan Drug"-Status automatisch für einen "Early Dialogue" qualifizieren. Demnach würden Medikamente direkt nach ihrer Zulassung durch Swissmedic ohne Prüfung durch die Eidgenössischen Arzneimittelkommission (EKA) und das

BAG zu provisorischen Preisen vergütet werden. Nach der definitiven Aufnahme in die Spezialitätenliste müssten die Krankenversicherer bei der Zulassungsinhaberin, die allenfalls zu hohen Kosten zurückfordern. Mit 22 zu 18 Stimmen bei 3 Enthaltungen lehnte der Ständerat die Motion ab.

Am 20./21. Juni 2024 startete die SGK-N mit der Differenzbereinigung. Mit 12 zu 12 Stimmen bei 1 Enthaltung und Stichentscheid der Präsidentin beantragt sie dem Nationalrat, die Bestimmungen zu vertraulichen Preismodellen zu streichen. Entgegen dem Ständerat lehnt sie es ab, dass gewisse Informationen zu den Rückerstattungen in den Preismodellen vom Öffentlichkeitsgesetz ausgenommen werden können. Zuvor hatte sie sich mit 17 zu 6 Stimmen bei 1 Enthaltung für die vom Ständerat beschlossene Kann-Formulierung ausgesprochen. Eine Minderheit beantragt, dem Ständerat zu folgen. Generell unterstützt die Kommission, dass Preismodelle bei Arzneimitteln ausnahmsweise – und nicht nur auf Antrag der Zulassungsinhaberin – umgesetzt werden können. Sie schliesst sich damit einstimmig dem Beschluss des Ständerats an. Zu Preismodellen bei Mitteln und Gegenständen, die ebenfalls im Paket vorgesehen sind, hat sie die Verwaltung mit weiteren Abklärungen beauftragt. Neu (AD):

Am 15./16. August zeigt sich die SGK-N grundsätzlich offen gegenüber den Kostenfolgenmodellen, die der Ständerat neu dem Paket hinzugefügt hatte. Sie hat aber entschieden, diese gewichtige Massnahme erst zu beraten, wenn zusätzliche Erkenntnisse zu Umsetzungsfragen vorliegen. Das Bundesamt für Gesundheit hat deshalb eine Arbeitsgruppe mit Vertretungen der pharmazeutischen Industrie und der Krankenkassen eingesetzt, um Umsetzungsfragen zu klären. Mit ihrem Entscheid möchte die Kommission diesen Arbeiten mehr Zeit einräumen mit dem Ziel, eine mehrheitsfähige und gesamthaft stimmige Lösung zu finden. Die vom Konzept betroffenen Artikel sind die folgenden und können alle noch einmal neu diskutiert werden:

Art. 32 Differenzierte Überprüfung der WZW-Kriterien

Art. 52 Analyse und Medikamente; Mittel und Geräte

Art. 52b „Preismodelle“ – Rückerstattung

Art. 52c „Preismodelle“ – Vertraulichkeit

Art. 52d Erstattung „ab Tag 0“ - Beschleunigte Zulassungsverfahren

Art. 52e Kostenfolgenmodell

Das Geschäft 22.062 ist auf die Wintersession verschoben worden. Die Standesinitiative des Kantons Jura (19.320) möchte die eidgenössischen Räte auffordern, neue Rechtsbestimmungen zu erlassen, auf deren Grundlage das Bundesamt für Gesundheit (BAG) den Anstieg der Medikamentenpreise stoppen und die Preise langfristig auf ein vernünftiges Niveau senken kann.

Ausblick: Die Kommission wird die Beratungen der Differenzen zu den Kostenfolgemodellen sowie zu den bisher noch nicht behandelten Massnahmen bis am 8. November 2024 fortsetzen.

Position Oncosuisse: Oncosuisse begrüsst die Position der SGK-N. Grundsätzlich sind sämtliche Bemühungen für einen schnelleren Zugang von Patienten zu neuen innovativen Therapien zu begrüßen. Dabei dürfen die bestehenden Prüfungen insbesondere durch die EAK und das BAG aber nicht umgangen werden. Weiterhin dürfen dabei keine Zusatzkosten entstehen und die festgelegten Preise müssen in Relation zum Zusatznutzen von neuen Krebstherapien stehen. Ausserdem ist für Oncosuisse wichtig, dass die Preise von neuen Therapien transparent festgesetzt werden, deshalb ist eine Ausnahme vom Öffentlichkeitsprinzip nicht zu begrüßen.

Änderung des Bundesgesetzes über die Krankenversicherung (Sicherstellung des flächendeckenden Once-Only-Prinzip für alle Daten-Lieferantinnen und Lieferanten im stationären Bereich)

Geschäftstyp:	Geschäft des Bundesrats	Urheber/-in:	Bundesrat
Stand der Beratung:	Vernehmlassung geplant	Nächster Schritt:	Vernehmlassung

Aktueller Stand: Ziel der Änderung ist es, die gesetzliche Grundlage für die Umsetzung des Projektes SpiGes (Spitalstationäre Gesundheitsversorgung) zu schaffen. Dabei sollen die Leistungserbringer die Daten, die im spitalstationären Bereich zur Erfüllung der Aufgaben nach dem Bundesgesetz über die Krankenversicherung (KVG) und dem Bundesstatistikgesetz (BStat) notwendig sind, entsprechend dem «Once-only-Prinzip», an eine vom Bundesamt für Statistik (BFS) geführte Plattform übermitteln.

Ausblick: Eröffnung der Vernehmlassung geplant im Oktober 2024 (noch ausstehend).

Position Oncosuisse: Oncosuisse erwartet die Eröffnung der Vernehmlassung mit Interesse. Insbesondere in der Erfassung, Weiterleitung und Nutzung der Patient:innendaten ist das Geschäft für Oncosuisse von Bedeutung.

Mo. Nationale Präventionsstrategie 2040 (24.3736)

Geschäftstyp:	Motion	Urheber/-in:	NR Bettina Balmer
Stand der Beratung:	Eingereicht	Nächster Schritt:	Stellungnahme Bundesrat

Aktueller Stand: Der Bundesrat wird beauftragt, eine gesamtheitliche Strategie für die Gesundheitsförderung und Prävention bis ins Jahr 2040 auszuarbeiten. Es sollen dabei klare Ziele definiert und auch aufgezeigt werden, wie das Kosten/Nutzenverhältnis von geplanten Massnahmen überprüft werden kann. Konkret sollen die Gesundheitskompetenz der Bevölkerung verbessert und die effektivsten Massnahmen in einem übergeordneten Zusammenhang geplant und umgesetzt werden und dies im Rahmen der bereits budgetierten Finanzen für Prävention und Gesundheitsförderung. Dabei sind insbesondere auch die Kantone und Gesundheitsligen einzubeziehen.

Die Homepage des BAG zur Gesundheitsförderung und Prävention ist vom 23.1.2020 datiert und zeigt verschiedene Themenkreise, in welchen der Bund präventive Massnahmen fördert oder durchführt. Jährlich fliessen rund 42 Millionen Franken (KVG, Art 20) unserer Prämiegelder an die vom Bund kontrollierte "Gesundheitsförderung Schweiz", die laut Strategie vor allem Präventionsprogramme gegen chronische und Sucht-Krankheiten mitfinanziert. Die nationale Strategie zur Prävention nichtübertragbarer Krankheiten wird verlängert, der nationale Krebsplan erarbeitet (Motion 23.3014), eine gesamtheitliche Betrachtung von notwendiger Prävention fehlt aber weiterhin. Der Bundesrat beantragt in seiner Stellungnahme vom 28. August 2024 Annahme der Motion. Wie von der Motion gefordert, soll als Nachfolgelösung eine möglichst gesamtheitliche Strategie erarbeitet werden. Die Umsetzung der Strategie liegt grossmehrheitlich bei den Kantonen, die in erster Linie für die Gesundheitsförderung und Prävention zuständig sind. Die Motion wird von NR Glarner bekämpft.

Ausblick: Da die Motion im Nationalrat bekämpft wird, wurde die Diskussion und die Beratung des Geschäfts verschoben. Frühestmöglicher Termin ist die Wintersession 2024.

Position Oncosuisse: Die Idee einer gesamtheitlichen Strategie für Gesundheitsförderung und Prävention ist unterstützenswert, die Details der Ausgestaltung – Abstimmung mit dem Nationalen Krebsplan, der NCD-Strategie und weiteren sowie die finanzielle Ausgestaltung dieser Strategie – werden jedoch entscheidend sein für deren erfolgreiche Entwicklung und Umsetzung.

Immuntherapeutische Fortschritte bei der Behandlung von Gliomen: Die Bedeutung impfstoffbasierter Ansätze

Gliome, insbesondere das Glioblastoma multiforme (GBM), sind hochaggressive Hirntumore, die aufgrund ihres schnellen Fortschreitens und ihrer Resistenz gegen konventionelle Therapien eine grosse Herausforderung in der Onkologie darstellen. Trotz Fortschritten in der Behandlung bleibt die Prognose für Patienten mit GBM schlecht, was die Erforschung neuer therapeutischer Ansätze erforderlich macht. Eine dieser neuen Strategien ist die Entwicklung von Gliom-Impfstoffen, die darauf abzielen, das Immunsystem zu stimulieren, damit es Tumorzellen gezielt angreift und zerstört.

Eine kürzlich publizierte Übersicht stellte eine umfassende Bewertung der aktuellen Landschaft der Entwicklung von Gliom-Impfstoffen zusammen, indem die Arten der untersuchten Impfstoffe, die Ergebnisse klinischer Studien sowie die mit ihrer Umsetzung verbundenen Herausforderungen und Chancen analysiert wurden. Ziel war es, das Potenzial von Gliom-Impfstoffen für die Entwicklung wirksamerer und personalisierter Behandlungen für Gliom-Patienten aufzuzeigen.

Materialien und Methoden

In dieser narrativen Übersicht wurde die Rolle von Gliom-Impfstoffen systematisch bewertet, indem Volltextartikel, die zwischen 2000 und 2024 in englischer Sprache veröffentlicht wurden, einbezogen wurden. Datenbanken wie PubMed/MEDLINE, EMBASE, die Cochrane Library und Scopus wurden mit Schlüsselbegriffen wie «Gliom», «Hirntumor», «Glioblastom», «Impfstoff» und «Immuntherapie» durchsucht. Die Überprüfung umfasste sowohl präklinische als auch klinische Studien, darunter deskriptive Studien, Tiermodellstudien, Kohortenstudien und Beobachtungsstudien. Es wurden Ausschlusskriterien angewendet, um Abstracts, Fallberichte, Poster und nicht von Experten begutachtete Studien auszuschliessen und so die Einbeziehung hochwertiger Nachweise sicherzustellen.

Ergebnisse

Klinische Studien, in denen verschiedene Gliom-Impfstoffe untersucht wurden, darunter peptidbasierte, DNA/RNA-basierte, Ganzzell- und dendritische Zellimpfstoffe, haben vielversprechende Ergebnisse gezeigt. Diese Impfstoffe zeigten Potenzial bei der Verlängerung der Überlebensraten und der Bewältigung von Nebenwirkungen bei Gliom-Patienten. Es bestehen jedoch weiterhin erhebliche Herausforderungen, wie z.B. Therapieresistenz aufgrund von Tumorheterogenität und Immunevasionsmechanismen. Darüber hinaus erschweren das Fehlen standardisierter Richtlinien zur Bewertung von Impfreaktionen und Probleme im Zusammenhang mit ethischen Erwägungen, regulatorischen Hürden und der Akzeptanz von Impfstoffen bei Patienten die Einführung von Gliom-Impfstoffen zusätzlich.

Diskussion

Die Bewältigung der Herausforderungen im Zusammenhang mit Gliom-Impfstoffen erfordert die Erforschung von Kombinationstherapien, gezielten Ansätzen und personalisierter Medi-

zin. Die Kombination von Impfstoffen mit herkömmlichen Therapien wie Strahlentherapie oder Chemotherapie kann die Wirksamkeit erhöhen, indem sie die Fähigkeit des Immunsystems zur Bekämpfung von Tumorzellen stärkt. Personalisierte Impfstoffe, die auf individuelle Patientenprofile zugeschnitten sind, bieten die Möglichkeit für bessere Ergebnisse. Darüber hinaus sind globale Zusammenarbeit und gerechte Verteilung von entscheidender Bedeutung, um den Zugang zu Gliom-Impfstoffen zu gewährleisten, insbesondere in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen, die nur über begrenzte Ressourcen im Gesundheitswesen verfügen.

Gliom-Impfstoffe stellen einen vielversprechenden Weg im Kampf gegen Gliome dar und bieten Hoffnung auf bessere Behandlungsergebnisse bei einer Krankheit, die bekanntermassen schwer zu behandeln ist. Trotz der Herausforderungen sind kontinuierliche Forschung und die Entwicklung innovativer Strategien, einschliesslich Kombinationstherapien und personalisierter Ansätze, unerlässlich, um die derzeitigen Hindernisse zu überwinden und die Behandlungslandschaft für Gliom-Patienten zu verändern.

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

Quelle:

Awuah WA et al. Immunotherapeutic advances in glioma management: The rise of vaccine-based approaches. *CNS Neurosci Ther* 2024;30:e70013. doi: 10.1111/cns.70013

Elacestrant bei ER+, HER2– metastasierendem Brustkrebs mit *ESR1*-mutierten Tumoren: Subgruppenanalysen aus der Phase III EMERALD-Studie nach vorheriger Dauer der endokrinen Therapie plus CDK4/6-Inhibitor

Patientinnen mit vorbehandeltem Östrogenrezeptor (ER)-positivem/humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs haben eine schlechte Prognose.

Elacestrant ist ein neuartiger, nichtsteroidaler, oraler SERD, der den Estrogenrezeptor (ER) alpha dosisabhängig abbaut und die Estradiol-abhängige ER-gesteuerte Gentranskription sowie das Tumorstadium in präklinischen In-vitro- und In-vivo-Modellen hemmt, einschliesslich solcher, die *ESR1*-Mutationen aufweisen, die mit endokriner Resistenz verbunden sind (1–4).

Elacestrant zeigte in einer Phase-I-Studie mit stark vorbehandelten Patientinnen mit fortgeschrittenem ER+/HER2– Brustkrebs, einschliesslich Patientinnen mit *ESR1*-mutierten Tumoren, eine antitumorale Aktivität und gute Verträglichkeit (5). Die Phase III Studie EMERALD (6) zeigte, dass Elacestrant das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant verlängerte im Vergleich zur endokrinen Monotherapie (Standard-of-Care [SOC]) bei Östrogenrezeptor-positiven, HER2– metastasierten Brustkrebspatientinnen, die zuvor mit einer endokrinen Therapie plus einem CDK4/6-Inhibitor (ET+CDK4/6i) behandelt wurden und Östrogenrezeptor 1 (*ESR1*) – mutierte Tumoren hatten.

Eine kürzlich publizierte Studie (7) zeigte nun die Wirksamkeit und Sicherheit von Elacestrant im Vergleich zu SOC in klinischen Subgruppen, die vorgängig mit ET+CDK4/6 Inhibition während mehr als 12 Monaten behandelt worden waren. Dabei war Elacestrant in allen relevanten Subgruppen mit einem verlängerten PFS gegenüber SOC assoziiert, unabhängig von der metastatischen Lokalisation oder Anzahl, koexistierenden katalytischen PIK3-Untereinheit α oder Tumorprotein-p53-Genmutationen, HER2– niedrigen Expression oder *ESR1*-Mutationsvarianten. Eine vorgängige Therapie mit ET+CDK4/6 Inhibition während mehr als ≥ 12 Monate kann helfen bei der Identifizierung von Patienten mit *ESR1*-mutierten Tumoren, die endokrin empfindlich gegenüber Elacestrant sind, was eine ET-Sequenzierung in der zweiten Linie vor anderen zielgerichteten Therapien und Wirkstoffkombinationen ermöglicht und Chemotherapie-basierte Therapien, einschliesslich Antikörper-Wirkstoff-Konjugate hinauszuschieben möglich macht.

Patienten und Methoden

EMERALD war eine offene Phase-III- Studie, in der zufällig zugewiesene Patientinnen mit ER+, HER2– metastasierten Brustkrebs, die zuvor 1–2 Therapien erhalten hatten, obligatorisch CDK4/6i und ≤ 1 Chemotherapie mit Elacestrant (345 mg täglich) oder SOC (Aromatasehemmer oder Fulvestrant) behandelt wurden. Das PFS wurde über alle Subgruppen in explorativen Post-hoc-Analysen ohne Anpassung für mehrere Tests evaluiert.

Ergebnisse von EMERALD

Bei Patientinnen mit *ESR1*-mutierten Tumoren und einer vorherigen Therapie mit ET+CDK4/6 Inhibitoren während 12 Monaten und mehr betrug das mediane PFS für Elacestrant vs. SOC

8.6 vs. 1.9 Monate (Abb. 1). Eine Verbesserung des PFS ging auch mit Elacestrant vs. SOC bei Patientinnen mit vorheriger ET+CDK4/6i-Therapie während ≥ 6 Monaten und während ≥ 18 Monaten einher. Elacestrant ging auch mit einem klinischen Nutzen in allen Subgruppen einher, wobei der klinische Nutzen bei Patientinnen, die ET+CDK4/6i während 12 Monaten oder länger erhielten, grösser war. In denjenigen Patientinnen, die Fulvestrant erhielten, lag das mediane PFS zwischen 1.9 bis 2.1 Monaten in den Subgruppen, die auf der Grundlage der vorherigen ET+CDK4/6i-Dauer bewertet wurden.

In allen untersuchten Subgruppen war eine klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS mit Elacestrant im Vergleich zu SOC bei jenen Patientinnen mit *ESR1*-mutierten Tumoren assoziiert, die zuvor ET+CDK4/6i während 12 Monaten und mehr erhalten hatten, unabhängig vom Ort oder der Anzahl Metastasen, der Koexistenz von mutiertem *PIK3CA*, mutiertem *TP53* oder low HER2– Expression oder der *ESR1*-Mutante.

Schlussfolgerung

Diese post-hoc-Analysen der explorativen Untergruppen deuten darauf hin, dass eine vorherige ET+CDK4/6i während 12 Monate und mehr mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des progressionsfreien Überlebens mit Elacestrant im Vergleich mit endokriner SOC-Monotherapie bei Patientinnen mit ER+, HER2– metastasierendem Brustkrebs und *ESR1*-mutierten Tumoren ergibt. Der PFS-Vorteil mit Elacestrant war konsistent über klinisch relevante untersuchte Untergruppen, darunter Patienten mit Knochenmetastasen, Leber und/oder Lungenmetastasen, < 3 oder ≥ 3 metastasierenden Orten, *PIK3CA*-mutierten Tumoren, *TP53*-mutierten Tumoren, HER2–low Tumorexpression oder *ESR1* Mutationsvarianten D538G oder Y537S/N.

Sicherheitsanalysen der Untergruppen haben gezeigt, dass Elacestrant ein handhabbares Sicherheitsprofil aufweist, das dem Profil in der Gesamtbevölkerung entspricht. Diese Daten unter-

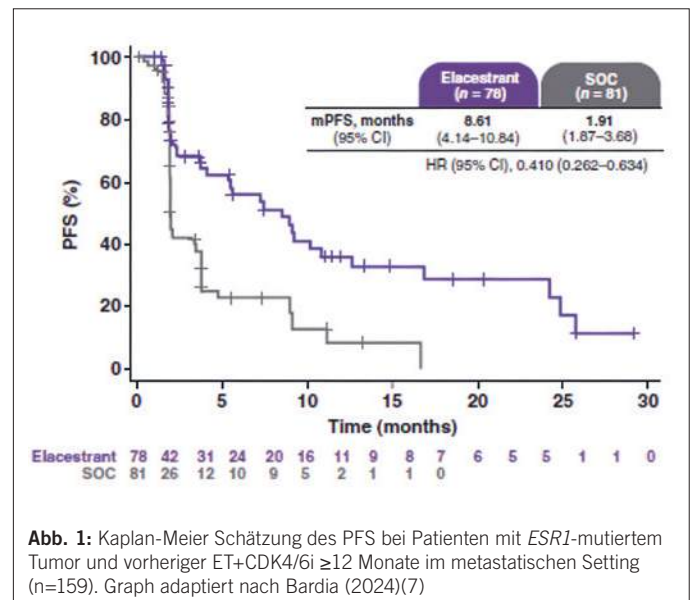


Abb. 1: Kaplan-Meier Schätzung des PFS bei Patienten mit *ESR1*-mutiertem Tumor und vorheriger ET+CDK4/6i ≥ 12 Monate im metastatischen Setting (n=159). Graph adaptiert nach Bardia (2024)(7)

stützen aktuelle Guidelines, die Routinetests für das Auftreten von *ESR1*-Mutationen in der ctDNA bei jedem Fortschreiten der Erkrankung empfehlen. Diese Resultate deuten darauf hin, dass Elacestrant eine ET Sequenzierung in der zweiten Linie erlauben, vor anderen zielgerichteten Therapien und Medikamentenkombinationen und dass Elacestrant Behandlungen mit Chemotherapie-basierten Regimes inklusive Medikamenten-Antikörperkonjugaten hinausschieben kann.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle

Bardia A et al. Elacestrant in ER+, HER2– Metastatic Breast Cancer with *ESR1*-Mutated Tumors: Subgroup Analyses from the Phase III EMERALD Trial by Prior Duration of Endocrine Therapy plus CDK4/6 Inhibitor and in Clinical Subgroup. *Clin Cancer Res* 2024; 30:4299-4309.

Literatur

1. Bihani T et al. Elacestrant (RAD1901), a selective estrogen receptor degrader (SERD), has antitumor activity in multiple ER+ breast cancer patient-derived xenograft models. *Clin Cancer Res* 2017; 23:4793-4804
2. Wardell SE et al. Evaluation of the pharmacological activities of RAD1901, a selective estrogen receptor degrader. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22:713-724
3. Garner F et al. RAD1901: A novel, orally bioavailable selective estrogen receptor degrader that demonstrates antitumor activity in breast cancer xenograft models. *Anticancer Drugs* 2015 ; 26:948-956
4. Patel HK et al. Elacestrant (RAD1901) exhibits anti-tumor activity in multiple ER+ breast cancer models resistant to CDK4/6 inhibitors. *Breast Cancer Res* 2019 ; 21:146, 2019
5. Bardia A et al. Phase I study of elacestrant (RAD1901), a novel selective estrogen receptor degrader, in ER-Positive, HER2-negative advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 39:1360-1370, 2021
6. Bidard FC et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor–positive, human epidermal growth factor receptor 2–negative advanced breast cancer: Results from the randomized phase III EMERALD trial. *J Clin Oncol* 2022; 40: 3246–3256
7. Bardia A. et al. Elacestrant in ER+, HER2– Metastatic Breast Cancer with *ESR1*-Mutated Tumors: Subgroup Analyses from the Phase III EMERALD Trial by Prior Duration of Endocrine Therapy plus CDK4/6 Inhibitor and in Clinical Subgroup. *Clin Cancer Res* 2024; 30: 4299-4309

Elrexio® (Elranatamab-bcmm): Der Wendepunkt in der Behandlung des Multiplen Myeloms.

Das Multiple Myelom ist die zweithäufigste bösartige Erkrankung der Plasmazellen, die durch eine unkontrollierte Vermehrung klonaler Plasmazellen im Knochenmark gekennzeichnet ist und etwa 1 % aller Krebsfälle und 10 % aller Blut- und Knochenmarkskrebsfälle ausmacht (1,2). Proteasom-Inhibitoren (PI), immunmodulatorische Medikamente (IMiD) und monoklonale Antikörper (mAb) werden häufig zur Behandlung des Multiplen Myeloms eingesetzt. Trotz der Zulassung zahlreicher therapeutischer Ansätze für das Myelom ist es jedoch nach wie vor eine unheilbare bösartige Erkrankung, von der in den USA etwa 12 410 Patienten betroffen sind (3). Die Food and Drug Administration (FDA) hat Elrexio® (Elranatamab-bcmm) im beschleunigten Verfahren für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms zugelassen (4).

Das Multiple Myelom ist die zweithäufigste bösartige Erkrankung der Plasmazellen, die durch eine unkontrollierte Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark gekennzeichnet ist und etwa 1 % aller Krebsfälle und 10 % aller Blut- und Knochenmark-Krebsfälle ausmacht (1,2). Trotz der Zulassung zahlreicher therapeutischer Ansätze für das Myelom ist es jedoch nach wie vor eine unheilbare bösartige Erkrankung, von der beispielsweise in den USA etwa 12 410 Patienten betroffen sind (3). Elrexio® ist ein neu zugelassenes Medikament für das rezidierte und refraktäre multiple Myelom. Das Fortschreiten des multiplen Myeloms geht mit Interaktionen mit verschiedenen Zelltypen des Knochenmarks einher, und die gezielte Behandlung dieser Mikroumgebung hat vielversprechende Ergebnisse bei der Hemmung des Wachstums und der Osteolyse gezeigt. Elrexio®, ein bispezifischer Antikörper, der auf CD3 und BCMA abzielt, aktiviert zytotoxische T-Lymphozyten-Reaktionen gegen BCMA-exprimierende Myelomzellen. Klinische Studien wie MagnetisMM-3 (4) zeigten signifikante Ansprechraten und langfristige Verträglichkeit.

Dieses neue, von der FDA zugelassene Medikament gibt Patienten mit Multiplem Myelom Hoffnung, da es eine wirksamere und besser verträgliche Behandlungsmöglichkeit bietet. Klini-

sche Studien haben beeindruckende Ansprechraten und ein verlängertes progressionsfreies Überleben bei Patienten gezeigt, die mit Elrexio® behandelt wurden, insbesondere bei Patienten, die zuvor einen Rückfall erlitten haben oder gegen bestehende Therapien resistent sind.

Bei der Anwendung vom Elrexio® sollte man sich aber einige potenziellen unerwünschten Nebenwirkungen bewusst sein. Dazu gehören unter anderen das Zytokinfreisetzungssyndrom, Müdigkeit, Reaktionen an der Injektionsstelle, Durchfall, Übelkeit und Fieber. Oft ist eine engmaschige Überwachung daher erforderlich (5).

Die Einführung innovativer Therapien wie Elrexio® stellt einen bedeutenden Fortschritt bei der Behandlung dieser komplexen Krebsart dar. Mit weiteren Forschungs- und Entwicklungsanstrengungen wächst das Potenzial, die Ergebnisse für die Patienten weiter zu verbessern und die Lebensqualität der vom Multiplen Myelom Betroffenen zu erhöhen.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Literatur

1. Viale HP. The American Cancer Society's Facts & Figures: 2020 Edition. *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology* 2020; 11(2). DOI: 10.6004/jad-pro.2020.11.2.1.
2. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of Newly Diagnosed Symptomatic Multiple Myeloma: Updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Consensus Guidelines 2013. *Mayo Clin Proc* 2013; 88(4): 360–376. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.01.019.
3. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2020; 95(5): 548–567. DOI: 10.1002/ajh.25791.
4. Tomasson MH et al. . Long-term survival and safety of elranatamab in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: Update from the MagnetisMM 3 study. *Hemasphere*. 2024 Jul; 8(7): e136. Published online 2024 Jul 24. doi: 10.1002/hem3.136
5. Center for Drug Evaluation and Research. FDA grants accelerated approval to elranatamab-bcmm for multiple [Internet]. USA: FDA; [cited 2023 Sept 19]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-elranatamab-bcmm-multiple-myeloma>

Quelle:

Rais T et al. Elrexio™ (elranatamab-bcmm): The game-changer in treatment of multiple myeloma. *Rare Tumors*. 2023; 15: 20363613231207483. Published online 2023 Oct 11. doi: 10.1177/20363613231207483

Medienmitteilung: AstraZenecas Durvalumab (IMFINZI®) - die erste und einzige* zugelassene Immuntherapie in der Schweiz für Patienten mit kleinzelligem Lungenkrebs im limited-stage.

AstraZenecas Durvalumab wurde als Monotherapie in der Schweiz zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit inoperablem limited-stage kleinzelligem Lungenkarzinom (LS-SCLC, limited-stage small cell lung cancer), deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemoradiotherapie (CRT) nicht fortgeschritten ist, zugelassen.¹

Diese Zulassung stellt die erste in der Schweiz zugelassene Immuntherapie für LS-SCLC dar und ist auch die erste Zulassung von Durvalumab für LS-SCLC durch AstraZeneca weltweit und bietet eine neue Therapieoption, die nachweislich das Überleben von Patient:innen mit dieser aggressiven Form von Lungenkrebs verbessert.

Swissmedic hat die Indikation LS-SCLC für Durvalumab zugelassen, nachdem Swissmedic dem Verfahren zur Indikationserweiterung die Fast Track Designation erteilt hatte. Grundlage dafür waren die Ergebnisse der Phase-III-Studie ADRIATIC, die während der Plenarsitzung der Jahrestagung 2024 der American Society of Clinical Oncology (ASCO) vorgestellt und anschliessend im *New England Journal of Medicine*² veröffentlicht wurden. In der Studie wurde Durvalumab als Konsolidierungsbehandlung nach gleichzeitiger CRT (cCRT) bei Patient:innen mit LS-SCLC untersucht und zeigte statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen gegenüber Placebo bei den beiden primären Endpunkten OS (overall survival) und PFS (progression free survival). Durvalumab verringerte das Sterberisiko gegenüber Placebo um 27 % (basierend auf einer Hazard Ratio [HR] für das Gesamtüberleben [OS] von 0,73; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,57-0,93; p=0,0104), mit einer geschätzten medianen Verbesserung des OS von mehr als 22 Monaten beim Vergleich von Durvalumab (55,9 Monate) mit Placebo (33,4 Monate). In einer richtungsweisenden Analyse wurde festgestellt, dass bei schätzungsweise 46 % der mit Durvalumab behandelten Patient:innen nach zwei Jahren kein Fortschreiten der Erkrankung eingetreten war, verglichen mit 34 % der mit Placebo behandelten Patient:innen.^{1,2}

SCLC ist eine hoch aggressive Form von Lungenkrebs.³ LS-SCLC hat eine hohe Rückfallrate und schreitet schnell meist schnell voran, trotz anfänglichem Ansprechen auf eine Standard-Chemo- und Radiotherapie.⁴⁻⁵ Die Prognose für LS-SCLC ist besonders schlecht, da nur 15-30% der Patient:innen fünf Jahre nach der Diagnose noch leben.⁶

Ignacio Dolado, Head of Oncology Medical Affairs, Schweiz, erklärt: «Wir bei AstraZeneca setzen uns dafür ein, die klinischen Ergebnisse für Lungenkrebspatient:innen zu verbessern, insbesondere für diejenigen, für die es einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf gibt. In der Vergangenheit waren die wichtigsten Behandlungsoptionen

für Patient:innen mit inoperablem LS-SCLC eine Kombination aus Radio- und Chemotherapie. ADRIATIC ist die erste globale Phase-III-Immuntherapie-Studie, die eine signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung der Überlebenszeit bei dieser Krankheit und in diesem Umfeld zeigt. Dies stellt einen Durchbruch für Patient:innen mit dieser verheerenden Krankheit dar und bietet ihnen eine neue Behandlungsoption.»

Adam Nosal, Leiter der Onkologie bei AstraZeneca Schweiz, sagt: «Die ADRIATIC Studie hat gezeigt, dass Durvalumab nach kurativ intendierter Chemoradiotherapie die Überlebenschancen von Patient:innen mit limited-stage kleinzelligem Lungenkarzinom signifikant verbessert.^a Die Konsolidierungstherapie mit Durvalumab nach vorangehender Chemoradiotherapie bietet für die Erstlinienbehandlung für einer der aggressivsten Formen von Lungenkrebs eine neue Therapiemöglichkeit.»

Das Sicherheitsprofil von Durvalumab in der ADRIATIC-Studie war allgemein handhabbar und stimmte mit dem bekannten Profil dieses Medikaments überein. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.¹

ADRIATIC

Die ADRIATIC-Studie (NCT03703297) ist eine randomisierte (n = 730), doppelblinde, placebo-kontrollierte, multizentrische globale Phase-III-Studie, die die Monotherapie mit Durvalumab und Durvalumab plus Tremelimumab im Vergleich zu Placebo bei der Behandlung von Patient:innen mit LS-SCLC untersucht, deren Krankheit nach cCRT nicht fortgeschritten ist. Im experimentellen Studienarm wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um eine feste Dosis von 1500 mg Durvalumab alle vier Wochen in Kombination mit 75 mg Tremelimumab oder einem Tremelimumab-abgestimmten Placebo alle vier Wochen für bis zu 24 Monate, zu erhalten.² Die Daten zu Durvalumab plus Tremelimumab bleiben bis zu einer zukünftigen geplanten Analyse verblindet.

Die beiden primären Endpunkte waren PFS und OS für die Monotherapie mit Durvalumab im Vergleich zu Placebo. Wichtige sekundäre Endpunkte umfassten OS und PFS für Durvalumab plus Tremelimumab im Vergleich zu Placebo sowie Sicherheits- und Lebensqualitätsmessungen. Die Studie umfasste 164 Zentren in 19 Ländern in Nord- und Südamerika, Europa und Asien.²

Durvalumab

Durvalumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der an das PD-L1-Protein bindet und die Interaktion von PD-L1 mit den Proteinen PD-1

und CD80 blockiert, wodurch die Taktiken des Tumors zur Umgehung des Immunsystems bekämpft werden und die Hemmung der Immunantworten aufgehoben werden.¹

Durvalumab ist die einzige zugelassene Immuntherapie und der weltweite Therapiestandard für die kurative Behandlung von inoperablem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs im Stadium III bei Patient:innen, deren Krankheit nach einer Chemoradiotherapie nicht fortgeschritten ist (PACIFIC-Phase-III-Studie).¹

Durvalumab ist auf der Grundlage der Phase-III-Studie CASPIAN auch für die Behandlung von SCLC im extensiven Stadium zugelassen. In einer explorativen Analyse im Jahr 2021 zeigten aktualisierte Ergebnisse der CASPIAN-Studie, dass Durvalumab plus Chemotherapie die Überlebenszeit der Patient:innen nach drei Jahren im Vergleich zur Chemotherapie allein verdreifachte.¹ Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie als neoadjuvante Behandlung, gefolgt von Durvalumab als Monotherapie nach der Operation, ist vorübergehend für die Behandlung erwachsener Patient:innen mit resektablem NSCLC (Tumore ≥ 4 cm und/oder positiver Lymphknotenbefall) ohne bekannte Mutationen im epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) oder anaplastische Lymphomkinase (ALK)-Rearrangements zugelassen.¹ Durvalumab ist in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin vorübergehend für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patient:innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Gallengangskrebs (BTC) zugelassen.¹

Referenzen

1. IMFINZI® Information for Healthcare Professionals. www.swissmedicinfo.ch.
 2. Cheng Y, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2024 Oct 10;391(14):1313-1327.
 3. National Cancer Institute. NCI Dictionary - Small Cell Lung Cancer. Available at: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/small-cell-lung-cancer>. Accessed November 2024.
 4. Qin A, Kalemkerian GP. Treatment Options for Relapsed Small-Cell Lung Cancer: What Progress Have We Made? *J Oncol Pract*. 2018;14(6):369-370.
 5. Bebb DG, et al. Symptoms and Experiences with Small Cell Lung Cancer: A Mixed Methods Study of Patients and Caregivers. *Pulm Ther*. 2023;9:435-450.
 6. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Lung Fact Sheet. Available at: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/15-trachea-bronchus-and-lung-fact-sheet.pdf>. Accessed November 2024.
- a. In der ADRIATIC-Studie betrug die Gesamtüberlebensrate nach 36 Monaten 56,5 % (95 % CI, 50,0-62,5) in der Durvalumab-Gruppe und 47,6 % (95 % CI, 41,3-53,7) in der Placebo-Gruppe. (Stratifizierte HR für Tod, 0,73 (98,321% CI, 0,54-0,98; P=0,01)2

© 2024 AstraZeneca AG, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar/ Schweiz. All rights reserved. CH-10576_11/2024, *prepared November 2024.

Medienmitteilung: AstraZenecas Osimertinib (TAGRISSO®) in der Schweiz für PatientInnen mit inoperablem EGFR-mutiertem Lungenkrebs zugelassen¹

Basierend auf den Ergebnissen der LAURA-Phase-III-Studie, die zeigte, dass Osimertinib das mediane progressionsfreie Überleben um mehr als drei Jahre verlängerte²

AstraZenecas Osimertinib wurde von Swissmedic zur Behandlung von erwachsenen PatientInnen mit lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC zugelassen, deren Tumor EGFR-Exon-19-Deletionen oder Exon-21 (L858R)-Substitutionsmutationen aufweisen und deren Krankheit während oder nach einer definitiven platinbasierten Chemo-Strahlentherapie (CRT) nicht fortgeschritten ist.¹

Die Zulassung erfolgte nach einer vorrangigen Überprüfung und basiert auf den Ergebnissen der LAURA-Phase-III-Studie, die während der Plenarsitzung des Annual Meetings der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2024 präsentiert und gleichzeitig im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurden. Osimertinib reduzierte das Risiko einer Progression oder des Todes um 84% im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio [HR] 0,16; 95%-Konfidenzintervall [CI] 0,10-0,24; $p < 0,001$). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 39,1 Monate bei PatientInnen, die mit Osimertinib behandelt wurden, im Vergleich zu 5,6 Monaten bei Placebo.²

In einem sekundären Endpunkt wurde das mediane zentrale Nervensystem (ZNS) PFS mit Osimertinib nicht erreicht, im Vergleich zu 14,9 Monaten mit Placebo (HR 0,17; 95%-CI 0,09-0,32). Die kumulative Inzidenz einer ZNS-Progression nach 12 Monaten betrug 9% mit Osimertinib und 36% mit Placebo.³ Die Studie untersucht weiterhin das Gesamtüberleben (OS) als sekundären Endpunkt.

Adam Nosal, Leiter der Onkologie bei AstraZeneca Schweiz, sagt: „Die Ergebnisse der LAURA-Studie sind ein großer Durchbruch, und die Zulassung erfüllt den hohen ungedeckten Bedarf von PatientInnen mit inoperablem EGFRm NSCLC. Nach

LAURA

LAURA ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische, globale Phase-III-Studie an PatientInnen mit nicht resezierbarem, EGFRm NSCLC im Stadium III, deren Krankheit nach definitiver platinbasierter CRT nicht fortgeschritten ist. Die PatientInnen wurden mit 80mg Osimertinib-Tabletten zur einmal täglichen oralen Einnahme behandelt, bis eine Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität oder andere Abbruchkriterien erreicht wurden. Bei Progression wurde den PatientInnen in der Placebo-Gruppe eine Behandlung mit Osimertinib angeboten.²

Osimertinib (TAGRISSO®)

Osimertinib ist ein EGFR-TKI der dritten Generation mit nachgewiesener klinischer Aktivität bei NSCLC, einschließlich gegen ZNS-Metastasen.⁴ Osimertinib ist in der Schweiz für PatientInnen mit EGFR-Mutationen in der Erstlinienbehandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit oder ohne Chemotherapie zugelassen, bei lokal fortgeschrittenem, inoperablem NSCLC nach der CRT und als adjuvante Behandlung bei Erkrankungen im frühen Stadium.¹

Als Teil des kontinuierlichen Engagements von AstraZeneca, PatientInnen so früh wie möglich bei Lungenkrebs zu behandeln, wird Osimertinib auch im neo-adjuvanten Umfeld in der NeoADAURA Phase-III-Studie untersucht, deren Ergebnisse später in diesem Jahr erwartet werden, und im adjuvanten, operablen Umfeld im frühen Stadium in der ADAURA-2 Phase-III-Studie. Das Unternehmen erforscht auch Möglichkeiten, Tumoresistenzmechanismen durch die Phase-II-Studien SAVANNAH und ORCHARD sowie die Phase-III-Studie SAFFRON zu adressieren, die Osimertinib plus Orpathys (Savolitinib), einen oralen, potenten und hochselektiven MET-TKI, sowie andere potenzielle neue Medikamente testen.⁵

der Zulassung von FLAURA-2 Anfang diesen Jahres steht Osimertinib nun noch mehr PatientInnen mit EGFRm NSCLC zur Verfügung“.

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Osimertinib in der LAURA-Studie entsprach seinem etablierten Profil und es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken festgestellt.²

Referenzen

1. TAGRISSO® Fachinformation, www.swissmedicinfo.ch.
2. Lu S, Kato T, Dong X, et al. LAURA investigators. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2024;391(7):585-597.
3. Lu S, Ahn MJ, Reungwetwattana T, et al. Osimertinib after definitive chemoradiotherapy in

unresectable stage III epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer: analyses of central nervous system efficacy and distant progression from the phase III LAURA study. *Ann Oncol*. 2024;S0923-7534(24)03823-7.

4. Cross DA, et al. AZD9291, an Irreversible EGFR TKI, Overcomes T790M-Mediated Resistance to EGFR Inhibitors in Lung Cancer. *Cancer Discov*. 2014;4(9):1046-1061
5. AstraZeneca Press release. Tagrisso approved in the US for patients with unresectable, Stage III EGFR-mutated lung cancer. September 26, 2024 <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2024/tagrisso-us-approval-in-unresectable-lung-cancer.html>. Osimertinib is not approved for these indications in Switzerland.

© 2024 AstraZeneca AG, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar/ Schweiz. Alle Rechte vorbehalten. CH-10341_10/2024, erstellt im Oktober 2024.

IMPRESSUM

CHEFREDAKTOR «info@ONCO-SUISSE»

Prof. Dr. med. Roger von Moos

VERLEGERIN UND PUBLIZISTISCHE LEITUNG

Eleonore E. Droux

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

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

VERLAG

Aerzteverlag **medinfo** AG
Seestr. 141 · 8703 Erlenbach
Tel. 044 9157080
www.medinfo-verlag.ch

VERLAGSLEITUNG

Theo Uhlir

REDAKTIONSLEITUNG

Heinrich Lehmann

REDAKTION

Susanne Dedecke
Christoph Sulser
Freie Mitarbeiter: Dr. Ines Böhm
Dr. Therese Schwender
Dr. med. Susanne Schelosky (SMS)
Dr. med. Peter Stiefelhagen (PS)

KORREKTORAT

Pierre E. Droux

LAYOUT

Linus Frei

BERATUNG UND VERKAUF

Sabine Hugi-Fürst

ANZEIGENREGIE

Karin Weilenmann

MANUSKRIPTEINREICHUNG /

AUTORENHINWEISE

Können bei der Redaktion oder im Internet angefordert werden.
Aerzteverlag **medinfo** AG,
Seestr. 141 · 8703 Erlenbach
info@medinfo-verlag.ch
www.medinfo-verlag.ch

COPYRIGHT

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

HINWEIS

Für Preisangaben sowie Angaben zu Diagnose und Therapie, insbesondere Dosierungsanweisungen und Applikationsformen, kann seitens der Redaktion und des Verlags keine Garantie/Haftung übernommen werden. Geschützte Warenzeichen werden nicht in jedem Fall kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann nicht geschlossen werden, dass es sich um ein nicht geschütztes Produkt handelt.

ERSCHEINUNGSWEISE

«info@ONCO-SUISSE» erscheint 8x im Jahr, auch als Beilage von «der informierte arzt»

BEILAGEN

Kongresszeitungen der «info@ONCO-SUISSE» zu ASH, ASCO, ESMO

ABONNEMENT

Bestellung beim Verlag, beim Buch- und Zeitschriftenhandel. Bezugszeit: Das Abonnement gilt zunächst für ein Jahr. Es verlängert sich um jeweils ein Jahr, wenn die Kündigung nicht 8 Wochen vor Ablauf des Abonnements im Verlag vorliegt. Bei höherer Gewalt und Streik besteht kein Anspruch auf Ersatz.

BEZUGSPREIS

Einzelheft CHF 20.– inkl. Porto.
Jahresbezugspreis CHF 95.–,
für Studenten CHF 50.–

GERICHTSSTAND & ERFÜLLUNGORT

DRUCK

Werner Druck & Medien AG
Leimgrubenweg 9 · 4053 Basel

ISSN
2813-0782

DRUCKAUFLAGE

4000
Wem/KS-beglaubigte Auflage 2023–2024:
verbreitete Auflage: 2123
Abo/Pflichtabo: 1495

AGB www.medinfo-verlag.ch/verlag/agn

printed in
switzerland

Chefredaktor Editoren



Prof. Dr. med.
Roger von Moos



Prof. em. Dr. med.
Thomas Cerny



Prof. Dr. med.
Daniel Aebbersold



Prof. Dr. med.
Jakob R. Passweg



Prof. Dr. med.
Christoph Renner



Dr. Michael
Röthlisberger



Prof. Dr. med.
Beat Thürlimann



Prof. Dr. med.
Richard Cathomas



Prof. Dr. med. A.
Curioni-Fontecedro



Dr. med.
Silvia Hofer



Prof. Dr. med.
Wolfram Jochum

ONCOSUISSE

ADVISORY BOARD

Prof. Dr. med. Stefan Aebi, Luzern
Dr. med. Sara Bastian, Chur
Prof. Dr. med. Daniel Betticher, Fribourg
Prof. Dr. med. Jörg Beyer, Bern
Prof. Dr. med. Stephan Bodis, Aarau
Prof. Dr. med. Markus Borner, Bern
Dr. med. Geoffrey Delmore, Frauenfeld
Prof. Dr. med. Pierre-Yves Dietrich, Genève
Prof. Dr. med. Christoph Driessen, St. Gallen
Prof. Dr. med. Steffen Eychemüller, Bern
Prof. em. Dr. med. Martin Fey, Bern
Prof. Dr. med. Silke Gillessen, Bellinzona
Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger, Zürich
Prof. Dr. med. Ulrich Güller, Thun
Prof. Dr. med. Viola Heinzelmann, Basel
Dr. med. Urs Hess, St. Gallen
Prof. Dr. med. Viviane Hess, Basel
Dr. med. Andreas F. Hottinger, Lausanne
Prof. Dr. med. Dieter Köberle, Basel
Prof. Dr. med. Wolfgang Korte, St. Gallen
Prof. Dr. med. Markus Manz, Zürich
Prof. Dr. med. Ulrich Mey, Chur

Prof. Dr. med. Olivier Michielin, Lausanne
Prof. Dr. med. Urban Novak, Bern
Prof. Dr. med. Adrian Ochsenbein, Bern
Prof. Dr. med. Bernhard Pestalozzi, Zürich
PD Dr. med. Ulf Petrausch, Zürich
Prof. Dr. med. Miklos Pless, Winterthur
Prof. Dr. med. Oliver Riesterer, Aarau
PD Dr. med. Dr. phil. nat. Sacha Rothschild, Basel
Prof. Dr. med. Thomas Ruhstaller, St. Gallen
Prof. Dr. med. Katrin Scheinermann, Aarau
PD Dr. med. Florian Strasser, St. Gallen
Prof. Dr. med. Gabriela Studer, Luzern
Prof. Dr. med. Roger Stupp, Chicago
PD Dr. med. Arnaud Templeton, Basel
PD Dr. med. Alexandre Theocharides, Zürich
KD Dr. med. Stephanie von Orelli, Zürich
Prof. Dr. med. Andreas Wicki, Zürich
Dr. med. Reinhard Zenhäusern, Brig
Prof. Dr. med. Alfred Zippelius, Basel
PD Dr. med. Gilbert Bernard Zulian, Genève
Prof. Dr. med. Daniel R. Zwahlen, Winterthur

MITHERAUSGEBER:



Schweizerische Gesellschaft für Medizinische
Onkologie/Société Suisse d'Oncologie
Médicale — Prof. Dr. med. Arnaud Roth



Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie
— Prof. Dr. med. Michel A. Duchosal



Schweizer Gesellschaft für Radio-Onkologie
— Prof. Dr. med. Daniel Zwahlen



Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für
Klinische Krebsforschung/Groupe Suisse
de Recherche Clinique sur le Cancer. —
Prof. Dr. med. Miklos Pless



Swiss Hematologists and Oncologists of
Tomorrow — Eveline Daetwyler und Dr.
med. Tamer El Saadany



Scientific Association of Swiss Radiation
Oncology — Prof. Dr. med. Jean Bourhis



Stiftung Krebsforschung Schweiz/
Fondation Recherche suisse contre le
cancer. — Dr. Peggy Janich



c/o Krebsliga Schweiz, Effingerstrasse 40,
3001 Bern, info@oncureha.ch —
med. pract. Peter Lermen/ PD Dr. Florian
Strasser



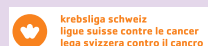
Nationales Institut für Krebs Epidemiologie
und -registrierung/Institut National
pour l'Epidémiologie et l'Enregistrement du
Cancer. — Dr. med. Katharina Staehelin



Schweizerische Pädiatrische Onkologie
Gruppe/ Groupe d'Oncologie Pédiatrique
Suisse — Prof. Dr. med. Katrin Scheinermann



Schweizerische Gesellschaft für Psycho-
onkologie/Société Suisse de Psycho-
onkologie. — Dr. phil. Sandra Sieber



Krebsliga Schweiz / Ligue suisse contre
le cancer — Stefanie de Borba



Onkologiepflege Schweiz/Soins en
Oncologie Suisse — Prof. Manuela Eicher



Schweizerische Gesellschaft für
Pathologie/Société Suisse de Pathologie —
Prof. Dr. med. Chantal Pauli