



Unabhängige Schweizer Fortbildungs-Zeitschrift & offizielles Organ der **oncosuisse**

# info<sup>@</sup>ONCO-SUISSE

info@onkologie & Schweizer Krebsbulletin

## FORTBILDUNG

### Therapie des Hodgkin Lymphoms – Immuntherapie ersetzt zunehmend Chemo- und Strahlentherapie

Dr. med. Nino Fejzibegovic, Prof. Dr. med. Christoph Renner

### Genetische Beratungen in der Schweiz – Deutliche Zunahme durch neue Therapie-Indikationen für PARP-Inhibitoren

Dr. med. Ursula Hasler-Strub

### Neue radioonkologische Konzepte bei Hirnmetastasen

Dr. med. Susanne Rogers, Dipl. Arzt Michal Staruch, Prof. Dr. med. Oliver Riesterer

### Journal Watch

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

## FORUM **oncosuisse**

- ▶ PRESSESPIEGEL
- ▶ ONCOSUISSE AM SOHC 2023
- ▶ AKTUELLE KREBSPOLITIK
- ▶ FORUM PFLEGE

# Prostatakarzinom im Fokus

## Jetzt wechseln!

### Abirateron Accord® (Original: Zytiga®)



Abgabekategorie: B

Hergestellt in Europa



Abgabekategorie: A

### Cabazitaxel Accord® (Original: Jevtana®)

### DOCEtaxel Accord® (Original: Taxotere®)



Abgabekategorie: A

Ausführliche Informationen siehe [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch)



**Für mehr Informationen**

besuchen Sie uns auf [www.accord-healthcare.ch](http://www.accord-healthcare.ch)  
oder senden Sie uns eine E-Mail an [info\\_ch@accord-healthcare.com](mailto:info_ch@accord-healthcare.com)



**Chefredaktor**

**Editoren**



Prof. Dr. med.  
Roger von Moos



Prof. Dr. med.  
Thomas Cerny



Prof. Dr. med.  
Daniel Aebersold



Prof. Dr. med.  
Jakob R. Passweg



Prof. Dr. med.  
Christoph Renner



Prof. Dr. med.  
Beat Thürlimann



PD Dr. med.  
Richard Cathomas



Prof. Dr. med.  
Alessandra  
Curioni-Fontecedro



Prof. Dr. med.  
Oliver Gautschi



Dr. med.  
Silvia Hofer



Prof. Dr. med.  
Wolfram Jochum

## Warm anziehen oder in die Hände spucken?

Jetzt bekommen wir neu noch einen 4. und 5. CDK4/6-Inhibitor, dies nach der Erstzulassung von Palbociclib im Februar 2015 durch die FDA. Etwas überraschend? Gut für Patientinnen und Ärzte eine weitere Option zu haben, besser, wenn es vielleicht dann auch noch etwas weniger teuer geht. Was steckt dahinter? Lerociclib mit grosser chinesischer Studie und Dalcipiclib von Jiangsu Hengrui Pharmaceuticals und dem Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences, welche die wegweisende Studie dazu durchgeführt, respektiv unterstützt haben. Wissenschaftlich nicht sehr innovativ, die Publikation hat es denn auch nicht «to the top» geschafft, aber das Ganze hat doch System (1).

Seit einiger Zeit, von vielen kaum beachtet, expandieren chinesische Pharmafirmen, auch im Ausland. Nach Pyrotinib, das 2017 die Phase 1 für HER2-positives Mammakarzinom durchführte und bereits 2018 eine FDA-Registrierung erhielt (2), kommt jetzt also Dalcipiclib. Die Rekrutierung für die Zulassungsstudie wurde innert 17 Monaten abgeschlossen.

Die chinesische Pharmaindustrie hat drei klare Vorteile: ein unerschöpfliches Patientenreservoir im Inland, externe Unterstützung und die Möglichkeit eigene Derivate von bereits erfolgreichen Molekülen zu entwickeln, was im «westlichen Ausland» wegen den gesetzlichen «standards of care» nicht mehr möglich ist.

Die Chinesen sind übrigens auch bei den anspruchsvolleren Antikörpern, drug conjugates, CAR-T, TILs, NK- und engineered T-cell sowie oncolytic virus Therapie sehr aktiv und haben einen «grossen Sprung nach vorne» gemacht: Wie? Im Jahr 2017 wurde eine umfassende Reform der Medikamentenregulierung durchgeführt, so dass eine dynamische Phase eingeleitet werden konnte. Das Resultat: Nur 1 Jahr danach – 2018 – wurden 312 neue Moleküle in 364 Phase 1 Studien getestet, ein Plus von 102%, und 20'212 gegenüber 7133 PatientInnen rekrutiert, fast eine Verdreifachung. Ebenso stiegen innert Jahresfrist die First In Humans Studien um 60%.

Die Studien wurden auch grösser mit neu durchschnittlich 56 Patientinnen (+ 405). Besonders dynamisch war die Auswahl der Molekülstrategie. In diesem ersten Jahr haben die Immuntherapeutika erstmals die klassischen Antikörper überholt... und wie: In 165/312 neuen Phase 1 Studien wurden Immunonkologika getestet (53%), ein Anstieg von sagenhaften 416% gegenüber dem Vorjahr: noch viel weiteres Potential im Inland ist da: 10 Provinzen warteten 2018 immer noch auf die erste Studie (3).

Hengrui ist auch in der Schweiz aktiv geworden und dabei in Zürich eine Biotechplattform aufzubauen (4).

So treten neue, bisher kaum beachtete Mitspieler im Pharmabereich aus China auf. Zeit auch in der Schweiz innovativ bei den Bedingungen für die Medikamentenentwicklung vorwärtszumachen – wie China 2017 – und die klinische Forschung aus dem Abwärtsweg wieder auf den Erfolgspfad zu führen. Ansonsten könnten wir wie bei den Generika und den Wirkstoffen für Medikamente generell erwachen. Nur mit Wettbewerb, ohne sinnvolle Leitplanken, geht es in einem teilregulierten Markt nicht: in Spanien kostet 1 OP Paracetamol weniger als 1 Päckli Kaugummi. «Switzerland produces all the milk it needs. Why can't it do the same for medicines?» (5) Aber das ist eine andere Geschichte... auch mit Handlungsbedarf...

*Beat Thürlimann*

**Prof. Dr. med. Beat Thürlimann**

**Literatur:**

1. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(23\)00172-9/fulltext#%20](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(23)00172-9/fulltext#%20)
2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30341682/>
3. Anticancer drug R&D landscape in China Zhao et al. Journal of Hematology & Oncology (2020) 13:51. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00877-3>
4. <https://www.swissbiotech.org/listing/hengrui-europe-biosciences-ag-2/>
5. <https://www.nzz.ch/english/can-switzerland-become-self-sufficient-for-all-medicines-ld.1737326>



**NOW**  
reimbursed<sup>4</sup>

IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA

# PADCEV™ – SET COURSE FOR LONGER SURVIVAL<sup>1,2</sup>

TARGETED ADC THERAPY – WITHOUT BIOMARKER TESTING<sup>2,3</sup>

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



## INDICATION

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


\* Docetaxel, Paclitaxel or Vinflunine, at the discretion of the investigator.<sup>2</sup>

ADC – Antibody-Drug Conjugate; CI – confidence interval; HR – hazard ratio; LA – locally advanced; mOS – median overall survival; mUC – metastatic urothelial carcinoma; PD-1 – programmed death-1; PD-L1 – programmed death-ligand 1

**References:** 1. PADCEV™ Prescribing Information (URL: <https://www.swissmedicinfo.ch/>) 2. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1125–1135. 3. Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang J, et al. EV-101: a phase I study of single-agent enfortumab vedotin in patients with nectin-4-positive solid tumors, including metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1041-9.

4. Spezialitätenliste (SL), Federal Office of Public Health (URL: <https://www.spezialitaetenliste.ch/>).

The referenced data and publications can be provided upon request.

 **PADCEV™**  
enfortumab vedotin  
Injection for IV infusion 20 mg & 30 mg vials

**Abridged prescribing information PADCEV™:** C: Powder for the preparation of an infusion solution. Vials containing 20 mg or 30 mg enfortumab vedotin (EV). I: Padcev is indicated for the treatment of adults with locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) who have received a platinum containing chemotherapy in the neoadjuvant/adjuvant locally advanced, or metastatic setting and who have progressed or relapsed during or after treatment with a programmed death receptor-1 (PD-1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor. **PA:** The recommended dose of Padcev is 1.25 mg/kg (max 125 mg for patients  $\geq 100$  kg), as an intravenous infusion over 30 minutes on days 1, 8, and 15 of a 28-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity (DO NOT administer as an IV push or bolus). Please refer to the published, complete prescribing information for information on specific dose adjustments [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). The use of Padcev should be avoided in patients with moderate and severe hepatic insufficiency. The safety and efficacy of Padcev in children under 18 years of age have not been established. **CI:** Hypersensitivity to the active substance or any of the excipients of the drug. **W/P:** Please refer to the full prescribing information published at [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). **IA:** Formal drug-drug interaction studies with EV have not been conducted. To evaluate the drug-drug interaction potential of unconjugated MMAE, physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling was conducted to predict the drug-drug interaction potential of EV following coadministration with other drugs. Concomitant use of EV with ketoconazole is predicted to increase unconjugated MMAE C<sub>max</sub> by 15% and AUC by 38%. Closely monitor for adverse reactions when EV is given concomitantly with strong CYP3A4 and P-gp inhibitors. Concomitant use of EV with rifampin (a combined P-gp and strong CYP3A4 inducer) is predicted to decrease unconjugated MMAE C<sub>max</sub> by 28% and AUC by 53%. Concomitant use of EV is predicted not to affect exposure to midazolam or digoxin. **AE:** The safety of Padcev was evaluated as monotherapy in 680 patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who received at least one dose of Padcev 1.25 mg/kg in two phase 1 studies (EV-101 and EV-102), one phase 2 study (EV-201) and one phase 3 study (EV-301). The most common undesirable effects ( $\geq 10\%$ ) were alopecia (48.8%), fatigue (46.8%), decreased appetite (44.9%), peripheral sensory neuropathy (38.7%), diarrhoea (37.6%), nausea (36.0%), pruritus (33.4%), dysgeusia (29.9%), anaemia (26.5%), weight decreased (23.4%), rash maculo-papular (22.9%), dry skin (21.6%), vomiting (18.4%), aspartate aminotransferase increased (15.3%), hyperglycaemia (13.1%), dry eye (12.8%), alanine aminotransferase increased (12.1%) and rash (10.4%). Serious adverse reactions occurred in 45% of patients. The most common serious adverse reactions ( $\geq 2\%$ ) were acute kidney injury (7%), pneumonia (4%), urinary infection (4%), sepsis (3%), diarrhoea (2%) and hyperglycaemia (2%). Nineteen percent of patients permanently discontinued Padcev for adverse events; the most common adverse reaction ( $\geq 2\%$ ) leading to dose discontinuation was peripheral sensory neuropathy (4%). Adverse events leading to dose interruption occurred in 62% of patients; the most common adverse reactions ( $\geq 2\%$ ) leading to dose interruption were peripheral sensory neuropathy (15%), fatigue (7%), rash maculo-papular (4%), aspartate aminotransferase increased (4%), alanine aminotransferase increased (4%), anaemia (3%), diarrhoea (3%), and hyperglycaemia (3%). Thirty-five percent of patients required a dose reduction due to an adverse event; the most common adverse reactions ( $\geq 2\%$ ) leading to a dose reduction were peripheral sensory neuropathy (10%), fatigue (5%), rash maculo-papular (4%), and decreased appetite (2%). Adverse reactions observed during clinical studies are listed in this section by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/100$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ); not known (cannot be estimated from the available data). **Enfortumab vedotin monotherapy<sup>1</sup>** **Blood and lymphatic system disorders** Very common: Anaemia (26.5%). Common: Neutropenia, febrile neutropenia, neutrophil count decreased. **Infections and infestations** Common: Pneumonia, urinary tract infection. **Respiratory, thoracic and mediastinal diseases** Pneumonitis<sup>2</sup>, interstitial lung disease<sup>2</sup> **Gastrointestinal disorders** Very common: Diarrhoea (37.6%), nausea (36.0%), vomiting (18.4%). **General disorders and administration site conditions** Very common: Fatigue (46.8%). Common: Infusion site extravasation. **Hepatobiliary disorders** Very common: Aspartate aminotransferase increased (15.3%), alanine aminotransferase increased (12.1%). **Metabolism and nutrition disorders** Very common: Decreased appetite (44.9%), weight decreased (23.4%), hyperglycaemia (13.1%). Common: Lipase increased. **Nervous system disorders** Very common: Dysgeusia (29.9%), peripheral sensory neuropathy (38.7%). Common: Gait disturbance, hyposaesthesia, neuropathy peripheral, muscular weakness, paraesthesia, peripheral motor neuropathy, peripheral sensorimotor neuropathy. Uncommon: Burning sensation, demyelinating polyneuropathy, dysaesthesia, motor dysfunction, muscle atrophy, neuralgia, neurotoxicity, peroneal nerve palsy, polyneuropathy, skin burning sensation, sensory loss. **Eye disorders** Very common: Dry eye (12.8%). **Skin and subcutaneous tissue disorders** Very common: Alopecia (48.8%), pruritus (33.4%), rash maculo-papular (22.9%), dry skin (21.6%), rash (10.4%). Common: Blister, conjunctivitis, drug eruption, erythema, eczema, dermatitis bullous, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, rash erythematous, rash macular, rash papular, rash pruritic, rash vesicular, skin exfoliation, stomatitis. Uncommon: Blood blister, dermatitis, dermatitis contact, dermatitis exfoliative generalised, erythema multiforme, exfoliative rash, intertrigo, pemphigoid, rash maculovesicular, skin irritation, stasis dermatitis. Not known: Epidermal necrosis, Stevens-Johnson syndrome, symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema, toxic epidermal necrolysis<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Preferred term in MedDRA (v24.0). The above-mentioned listed adverse reactions have been observed during clinical studies (EV-101, EV-102, EV-201 and EV-301). <sup>2</sup>Based on global postmarketing experience. For a detailed description of adverse reactions of special interest and additional information, please consult the full prescribing information published at [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is very important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions online via the EIVIS portal (Electronic Vigilance System). More information about this at [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch). P: 20 mg & 30 mg vials. Store and transport at 2°C to 8°C, refrigerated and protected from light. DO NOT FREEZE. Dispensing category: A For further information, please refer to the full prescribing information published at [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). **Astellas Pharma AG, Richtiring 28, 8304 Wallisellen, [www.astellas.ch](http://www.astellas.ch)**

This medicinal product is subject to additional monitoring. Please refer to the full prescribing information published at [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).

 **astellas**

Please consult the Prescribing Information for full information.  
© 2023 Astellas Pharma AG. All rights reserved.  
Date of preparation 06/23 MAT-CH-PAD-2023-00013  
PADCEV™ is a trademark jointly owned by Genysys, Inc., and Seagen Inc.  
Astellas and the flying star logo are registered trademarks of Astellas Pharma Ltd.

Astellas Pharma AG  
Richtiring 28  
8304 Wallisellen  
[www.astellas.ch](http://www.astellas.ch)



Titelbild: Remo Keist  
www.remokeist.ch

► Laden Sie unsere  
App herunter!

## FORTBILDUNG 2 CREDITS SGMO+SRO

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

**medinfo**  
AERZTEVERLAG

### FORTBILDUNG

- 8 **Therapie des Hodgkin Lymphoms: Immuntherapie ersetzt zunehmend Chemo- und Strahlentherapie**  
Dr. med. Nino Fejzibegovic, Prof. Dr. med. Christoph Renner, Zürich
- 10 **Genetische Beratungen in der Schweiz: Deutliche Zunahme durch neue Therapie-Indikationen für PARP-Inhibitoren**  
Dr. med. Ursula Hasler-Strub, Chur
- 16 **Neue radioonkologische Konzepte bei Hirnmetastasen**  
Dr. med. Susanne Rogers, Dipl. Arzt Michal Staruch, Prof Dr. med. Oliver Riesterer, Aarau

### JOURNAL WATCH

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

### SAKK STUDIEN

- 24 **Register und Studie zum EGFR-mutierten NSCLC**

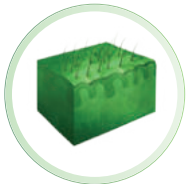
### SWISSMEDIC INFO

- 27 **Opdualag®**
- 28 **Benchmarking-Studie 2022: Internationaler Vergleich der Schweizer Zulassungszeiten**

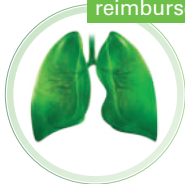
**IROMED**  
Generika mit Herz

# A KEY TO MORE TOMORROWS WITH 17 OUT OF 20 INDICATIONS REIMBURSED<sup>1,2</sup>

EXTENDED  
reimbursement<sup>2</sup>



Melanoma



NSCLC



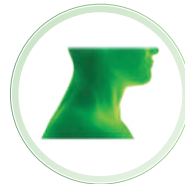
cHL



UC



RCC



HNSCC



PMBCL



Certain MSI-H/dMMR  
cancer types



MSI-H/dMMR  
CRC



CC



TNBC



EC

NEWLY  
reimbursed<sup>2</sup>

NEWLY  
reimbursed<sup>2</sup>

NEW  
indication<sup>1</sup>

For more information visit: [mymsd.ch/keytruda](http://mymsd.ch/keytruda)

**Abbreviations:** CC: cervical cancer; cHL: classical Hodgkin lymphoma; CRC: colorectal carcinoma; dMMR: deficient DNA mismatch repair; EC: endometrial carcinoma; HNSCC: head and neck squamous cell carcinoma; MSI-H: microsatellite instability-high; NSCLC: non-small cell lung carcinoma; PMBCL: primary mediastinal B-cell lymphoma; RCC: renal-cell carcinoma; TNBC: triple-negative breast cancer; UC: urothelial carcinoma.

**References:** 1. KEYTRUDA® (pembrolizumab) prescribing information, [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). 2. Federal Office of Public Health, specialities list, [www.spezialtaetenliste.ch](http://www.spezialtaetenliste.ch), status 1<sup>st</sup> January 2023. Copies of the study publications can be requested on demand at [dproc.switzerland@msd.com](mailto:dproc.switzerland@msd.com).

**Short Prescribing Information KEYTRUDA® (pembrolizumab).** KEYTRUDA®: **C:** pembrolizumab. **I:** *adults:* monotherapy for unresectable or metastatic melanoma and adjuvant treatment of completely resected melanoma stage III. **Po:** *adults:* 200 mg i. v. 30 min. every 3 weeks; until disease progression or unacceptable toxicity; maximum course of treatment in adj. melanoma 12 mos. **Cl:** hypersensitivity to active substance/exipients. **For further indications and the corresponding dosages for adults and pediatric patients, please refer to the prescribing information.** **Pr:** immune mediated adverse reactions: e.g. pneumonitis, colitis, hepatitis, nephritis, endocrinopathies (including hypophysitis, type 1 diabetes mellitus, thyroid disorders), hemophagocytic Lymphohistiocytosis (HLH), severe skin reactions (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis), myotoxicity, anaphylaxis; transplantation/stem cell transplantation (HSCT): graft-versus-host-disease (GvHD) and hepatic vein-occlusive disease (VOD); elevated liver enzymes when KEYTRUDA® is combined with axitinib (liver enzymes to be monitored before initiation of and throughout treatment); multiple myeloma: increased mortality when adding KEYTRUDA® to thalidomide analogue and dexamethasone; monitor for possible DRESS syndrome. **IA:** none known/not investigated. **P/L:** not recommended, contraception. **UE (very common):** respiratory tract infections, anaemia, neutropenia, thrombocytopenia, leukopenia hypothyroidism, hyperthyroidism, decreased appetite, hypokalaemia, weight decreased, insomnia, headache, neuropathy peripheral, dizziness, dysgeusia, hypertension, dyspnoea, cough, dysphonia, diarrhoea, abdominal pain, nausea, vomiting, constipation, stomatitis, alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, rash, pruritus, alopecia, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, musculoskeletal pain, arthralgia, myositis, pain in extremity, proteinuria, blood creatinine increased, fatigue/asthenia, oedema, pyrexia, mucosal inflammation. **P:** 2 vial/s with 100mg/4ml. **C:** A. MAH: MSD Merck Sharp & Dohme AG, Werftstrasse 4, 6005 Lucerne, Switzerland. (V20.0); CH-KEY-00084.

**Before prescribing please consult the full prescribing information published on the homepage of Swissmedic ([www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).**

Copyright © 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA and its affiliates. All rights reserved. CH-KEY-00802; created in March 2023.



MSD Merck Sharp & Dohme AG  
Werftstrasse 4, CH-6005 Lucerne, Switzerland  
Phone +41 58 618 30 30, Fax +41 58 618 30 40  
[msd.ch](http://msd.ch)

KEYTRUDA®  
Pembrolizumab, MSD

**WISSEN AKTUELL**

33 **SGGG Kongress 2023**  
Konsequenzen von BRCA-Mutationen und HRD für Genitalkarzinome der Frau

37 **Fragebogen**

40 **Pressespiegel**

**FORUM oncosuisse**

44 **Oncosuisse am SOHC 2023**  
Aktuelle Krebspolitik

**FORUM PFLEGE**

46 **Krebsbedingte finanzielle Not**  
Daniela Bernhardsgrütter, MScN, Prof. Dr. Andrea Kobleder, St. Gallen

49 **Impressum**

[www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch) – Alle Beiträge im Heft auch online verfügbar!



**Anmeldung mit Ihrer GLN-Nummer**

Für die Benutzung unserer Homepage und App ändert sich nichts.

**Nutzen Sie:**

- ▶ alle Fortbildungsbeiträge der medinfo-Titel, die als E-Paper oder PDF zur Verfügung stehen
- ▶ insbesondere auch Ihre gewohnten CME-Fortbildung – nach deren erfolgreichem Absolvieren Sie direkt Ihr Zertifikat herunterladen und ausdrucken können.
- ▶ ausführliche Literaturlisten der Autoren und die Suchfilter nach Rubriken quer durch alle Ausgaben.

Herzlich, Ihre Eleonore E. Droux



Eleonore E. Droux  
Verlegerin



Zudem finden Sie alle Inhalte auch auf unserer App.





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.  
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.  
Silke Gillissen  
*Bellinzona*



Prof. Dr. med. Matthias  
Guckenberger  
*Zürich*



Prof. Dr. med.  
Ulrich Güller  
*Thun*



Prof. Dr. med.  
Viola Heinzlmann  
*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 Michelin  
*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*



PD 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.  
Florian Strasser  
*St. Gallen*



Prof. Dr. med.  
Gabriela Studer  
*Luzern*



Prof. Dr. med.  
Roger Stupp  
*Chicago*



PD Dr. med.  
Arnoud Templeton  
*Basel*



PD 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*



# «PRAXIS» jetzt bei medinfo

Manuskripte einreichen unter:  
[www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)



Geschätzte Leserinnen und Leser

Es geht weiter: Der Traditionstitel «PRAXIS» wird von dem **Aerzteverlag medinfo AG** weiterverlegt. Mit der Übernahme erweitern wir unser Angebot für Leser und Autoren um **in MEDLINE, EMBASE und Scopus gelistete Titel** – und freuen uns, unser Konzept «Ärzte schreiben für Ärzte» und die damit seit Jahren so intensive Zusammenarbeit mit unseren Chefredaktoren, Board-Mitgliedern und Autoren auszubauen.

► Insbesondere der **medizinische Nachwuchs kann bei uns nun eine ihm akademisch nützliche Publikation in D/F einreichen**. Dies für die gesamte Bandbreite der Inneren Medizin, wie wir sie bereits in der Fortbildung abbilden und als wissenschaftliche Publikation bislang nur mit einzelnen peer-reviewten Beiträgen umgesetzt haben.

So ist die Erweiterung unseres Portfolio ein nächster Schritt auf unserem ständigen Weg, relevante Fortbildungs-Qualität anzubieten. Es gäbe keinen Grund, «PRAXIS» nicht weiter die Treue zu halten: Wir hoffen aber auf viele neue interessierte Leser und Autoren, die unser **Angebot eines MEDLINE-gelisteten Papers nutzen**.

Ihre

Eleonore E. Droux  
 Verlegerin & Geschäftsinhaberin

Thomas Becker  
 Chefredaktion

## Zum Kennenlernen: Abonnieren Sie «PRAXIS» einzeln oder im Kombi-Abo

- «PRAXIS» (10-12 Ausgaben): **Fr. 150.-** (statt Fr.170.-)  
 AssistenzärztInnen, StudentInnen: Fr. 90.-
- Kombi-Abo mit «info@onco-suisse»** (8 Ausgaben): **Fr. 195.-** (statt Fr. 240.-)  
 AssistenzärztInnen, StudentInnen: Fr. 130.-

**Weitere medinfo-Fortbildungszeitschriften: mit 30% Rabatt**  
 Informationen und Preise im Abo-Shop unter [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

Name, Vorname: \_\_\_\_\_

Fachgebiet: \_\_\_\_\_

Strasse: \_\_\_\_\_

PLZ, Ort: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

**Bitte senden an:**

Aerzteverlag **medinfo** AG  
 Seestr. 141 · 8703 Erlenbach  
[www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)  
[info@medinfo-verlag.ch](mailto:info@medinfo-verlag.ch)

# Therapie des Hodgkin Lymphoms: Immuntherapie ersetzt zunehmend Chemo- und Strahlentherapie



Dr. med.  
Nino Fejzibegovic



Prof. Dr. med.  
Christoph Renner

**Das klassische Hodgkin Lymphom (cHL) ist eine maligne Erkrankung des lymphatischen Systems und tritt in der westlichen Welt mit einer Inzidenz von 2 bis 4 pro 100'000 Einwohnern auf. Erfreulicherweise hat sich die Prognose in den letzten Jahrzehnten deutlich gebessert und heutzutage können insbesondere im jüngeren Alter die meisten Patienten/innen geheilt werden. Ein Grundstein für den Erfolg war die Verfügbarkeit aktiver chemo- und strahlentherapeutischer Behandlungskonzepte und neuerdings immuntherapeutischer Ansätze, insbesondere CD30 basierter Immuntoxine bzw. PD1 spezifischer monoklonaler Antikörper (Mab).**

Classical Hodgkin's lymphoma (cHL) is a malignant disease of the lymphatic system and occurs in the western world with an incidence of 2-4/100,000 inhabitants. Fortunately, the prognosis has improved significantly in recent decades and nowadays most patients can be cured, especially at younger ages. A cornerstone of success has been the availability of active chemo- and radiotherapeutic treatment concepts and more recently immunotherapeutic approaches, in particular CD30-based immunotoxins or PD1-specific monoclonal antibodies (Mab).

*Keywords: Hodgkin Lymphom – Immuntoxin – check-point-blockade inhibitor – CD30 Antigen*

Die Genese des cHL ist nach wie vor unklar, eine frühere EBV-Infektion wird immer noch als mögliche Ursache diskutiert. Als Ursprungszelle gilt eine entartete B-Vorläuferzelle, die sog. Reed-Sternberg-Zelle (RS) mit typischerweise starker CD30 Antigenexpression. Die bereits seit langem bekannte gestörte Immunreaktion zwischen dieser RS-Zelle und den sie umgebenden T-Zellen konnte inzwischen experimentell belegt werden: Durch Amplifikation des Chromosomenabschnitts 9p24.1 wird das immunsuppressive PD-L1 Molekül auf klassischen RS-Zellen hoch exprimiert und führt durch Interaktion mit dem PD1 Rezeptor auf den umgebenden T-Zellen zu einer T-Zell Anergie (1). Therapeutisch können somit heutzutage sowohl die PD1/PD-L1 Interaktion als auch die starke CD30 Antigenexpression genutzt werden.

## Epidemiologie und Klassifikation

Das Hodgkin-Lymphom hat zwei Altersgipfel: Um das 20. Lebensjahr und nach dem 65. Lebensjahr. Männer sind generell häufiger betroffen, aber in der Gruppe der 20-Jährigen erkranken überwiegend Frauen.

Das Hodgkin-Lymphom wird in die 4 Subtypen des klassischen Hodgkin-Lymphoms (cHL) eingeteilt (Tab. 1). Daneben existiert noch das CD20+ noduläre lymphozyten-prädominante Hodgkin-Lymphom (NLPHL), früher noduläres Paragranulom genannt. Die WHO-HAEM5 führt das NLPHL weiterhin in der Familie der Hodgkin Lymphome, schlägt jedoch eine Anpassung der Bezeichnung auf «noduläres, lymphozytenüberwiegendes B-Zell-Lymphom» vor, da die neoplastischen Zellen ein funktionelles B-Zell-Programm aufweisen (2).

## Aktuelle Therapiestandards

Die Systematik in der cHL Behandlung ist trotz der niedrigen Inzidenzrate beeindruckend fundiert und beruht auf den Ergebnissen mehrerer internationaler Studiengruppen. Ein wesentlicher

Grundpfeiler einer Stadien- und Risikofaktor-gerechten Therapie ist dabei eine Erfassung des Ausmasses der Erkrankung gemäss aktueller Lugano Klassifikation (3) und einfach zu bestimmender Blutparameter (z.B. BSG). Da in der Schweiz die meisten Zentren den Empfehlungen der Deutschen Hodgkin Lymphom Studien-gruppe (GHSG) in der Erstlinientherapie jüngerer cHL Patienten/innen folgen, möchten wir uns auf diese fokussieren (Tab. 2): Frühe, d.h. lokalisierte Krankheitsstadien werden in der Regel mit einer ABVD Chemotherapie (4 Zyklen) bzw. einer Kombination aus ABVD Chemotherapie (2 Zyklen) und einer Strahlentherapie behandelt. Damit kann ein 5-Jahres Gesamtüberleben (OS) von 98,1% erreicht werden (4).

Patienten/innen mit intermediärem Krankheitsstadium haben zwar häufig eine anatomisch begrenzte Krankheit, weisen aber zusätzliche Risikofaktoren auf (Tab. 2) und sollten daher mit 4-6 Zyklen ABVD Chemotherapie oder 2 Zyklen intensiver Chemotherapie (eBEACOPP) und 2 Zyklen ABVD gefolgt von einer Radiotherapie bei residueller PET-Positivität (Deauville Score  $\geq 4$ ) behandelt werden. Die Therapieergebnisse sind auch in diesem Krankheitsstadium exzellent und erreichen ein 5-Jahres Progressions-freies-Überleben (PFS) von 97,3% (5).

Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung bedürfen bisher einer noch intensiveren Therapie. Dabei wird häufig entweder gemäss GHSG eine PET-basierte Strategie (HD18 Studie) mit 4-6 Zyklen eBEACOPP (6) oder – favorisiert im amerikanischen Raum – die Kombination aus 6 Zyklen AVD mit dem CD30 spezifischen Immuntoxin Brentuximab Vedotin (BV, Handelsname Adcetris und somit A-AVD Regime gemäss ECHELON-1 Studie) eingesetzt (7). In der HD18 Studie konnte ein 5-Jahres PFS von 91,2 bzw. 93% und in der ECHELON-1 ein 6-Jahres PFS von 82,3% erzielt werden.

Wir sind uns bewusst, dass gerade im fortgeschrittenen Stadium unterschiedliche Therapiealgorithmen fast immer auf einer PET-Untersuchung nach zwei Zyklen (PET2) basierend existieren und De-Eskalationsstrategien bzw. Eskalationsstrategien Anwendung finden. Auch die GHSG stellt sich der Frage einer Toxizitätsreduktion und hat im Rahmen der HD21 Studie eBEACOPP gegen das experimentelle BrECADD Regime getestet (8). Die bisher präsentierten Toxizitätsdaten bestätigen eine geringere Toxizität mit einem deutlich geringeren Transfusionsbedarf, einer geringen Polyneuropathierate und insbesondere auch einer deutlich gerin-

**TAB. 1 Histopathologische Einteilung des cHL mit prozentualer Häufigung**

Nodulär-sklerosierender Typ	65%
Mischtyp	25%
Lymphozytenreicher Typ	5%
Lymphozytenarmer Typ	1%

geren Infertilität im BrECADD Arm. Die PFS und OS Daten für die Gesamtpopulation sind weiterhin exzellent, aber noch nicht nach Therapiearmen entblindet.

### Neue therapeutische Entwicklungen

Wie bereits in der Einleitung genannt, weisen die HRS-Zellen durch Amplifikation des Chromosomenabschnitts 9p24.1 eine erhöhte Expression des immunsuppressiven PD-L1/2 Moleküls auf und sind damit kausal für die Anergie PD1 positiver T-Zellen verantwortlich. Aus der Biologie abgeleitet bestätigten sich hohe Ansprechraten für die Therapie mit PD1 Mab. Im direkten Vergleich der PD1 Blockade (P, Pembrolizumab) zu dem CD30 Immuntoxin BV zeigte sich bei Patienten/innen mit rezidiviertem cHL (KEYNOTE 204 Studie (9) im randomisiertem Vergleich nach einer medianen Beobachtungszeit von 25,7 Monaten ein signifikanter PFS-Vorteil von 13,2 Monaten für Pembrolizumab gegenüber 8,3 Monaten für BV (p=0,0027). Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen Grad 3-5 favorisierten den Einsatz von Pembrolizumab.

Als Konsequenz dieser Daten werden nun PD1 Antikörper in Kombination mit etablierten Chemotherapie-Regimen in der Erstlinie als auch bei cHL Patienten/innen mit refraktärer bzw. früh-rezidivierender Erkrankung mit dem Ziel getestet, einzelne Chemotherapiekomponenten zu eliminieren oder wenigstens in ihrer Dosis zu reduzieren. Die PD1 Applikation kann dabei vorgeschaltet (sequentiell) oder parallel zur Chemotherapie erfolgen.

In einer multizentrischen Phase-II-Studie mit sequentieller Pembrolizumab + AVD-Behandlung erreichten fast zwei Drittel der Patienten/innen mit fortgeschrittener cHL Erkrankung nach drei Dosen Pembrolizumab-Monotherapie ein PET-definiertes vollständiges oder nahezu vollständiges metabolisches Ansprechen (CMR) (10). Darüberhinaus erreichten alle Patienten/innen ein CMR (100%) nach 2 Zyklen AVD-Chemotherapie und bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,1 Monaten blieben PFS und OS ebenso bei 100%.

Eine ähnliche Fragestellung adressierte die GHSG in einer multizentrischen, randomisierten Phase-II-Studie in einem etwas anderen Patientenkollektiv, da Einschlusskriterium ein Stadium I bis II mit Risikofaktor(en) war (sog. intermediäres Stadium nach GHSG, 11). Die Systemtherapie beinhaltete vier Zyklen Nivolumab + AVD (N-AVD) oder die sequentielle Behandlung mit vier Dosen Nivolumab, zwei Zyklen N-AVD und zwei Zyklen AVD in Standarddosen gefolgt von einer konsolidierenden 30-Gy-Strahlentherapie. Beim Interims-Staging nach zwei Zyklen N-AVD oder 4 Dosen Nivolumab-Monotherapie erreichten 54 von 54 (100 %) bzw. 49 von 51 (96 %) Patienten/innen, die für ein Ansprechen in Frage kamen, ein objektives Ansprechen mit einer CR bei 47 (87%) bzw. 26 (51%) Patienten. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten betrug das 12-Monats PFS bei den Patienten/innen, die Nivolumab parallel zur Chemotherapie erhielten, 100% und bei den Patienten/innen mit sequenzieller Therapie 98%.

TAB. 2 Derzeitige Risikofaktor-stratifizierte Therapie des Hodgkin Lymphoms, adaptiert nach GHSG		
Risikogruppe	Definition	Therapiemodalität (Auswahl)
Limitiertes (frühes) Stadium	Stadium I und II ohne Risikofaktoren	2x ABVD + 20 Gy IS-RT oder 4 Zyklen ABVD
Intermediäres Stadium	Stadien I und IIA mit Risikofaktoren bzw. Stadium IIB mit Risiko faktor 3 und/oder 4	4-6 Zyklen ABVD oder 2 Zyklen eBEACOPP + 2 Zyklen ABVD + 30 Gy IS-RT bei PET+
Fortgeschrittenes Stadium	Stadien IIB mit Risikofaktor 1 und/oder 2, Stadium III und IV	6-8 Zyklen A-AVD oder 4-6 Zyklen eBEACOPP + 30 Gy RT bei PET+
<b>Risikofaktoren:</b> 1. grosser Mediastinaltumor ( $\geq 1/3$ des max. Thoraxquerdurchmessers, MT) 2. Extranodal Befall (E-Befall) 3. hohe Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) 4. $\geq 3$ Lymphknotenareale		
<b>Abkürzungen:</b> IS-RT: involved site Radiotherapie (RT), A: Adcetris, ABVD: Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin und Dacarbazin, eBEACOPP: eskalierte Chemotherpaie mit Bleomycin, Etoposid, Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin, Procarbazin und Prednison		

Ähnliche Konzepte einer PD1 Kombination mit Chemotherapie werden auch im cHL Rezidiv getestet. Die wahrscheinlich am häufigsten eingesetzte Kombination beruht auf dem Pembrolizumab, Gemcitabine, Vinorelbine und liposomalen Doxorubicin (P-GVD) Regime. In der zugrundeliegenden Phase-II-Studie (12) wurde P-GVD als Zweitlinientherapie bei Patienten/innen mit rezidivierter oder refraktärer (rr) cHL Erkrankung untersucht. Dabei erhielten 31 Patienten/innen zwei Zyklen, acht Patienten vier Zyklen. Die Gesamt- und CR-Raten nach Pembro-GVD lagen bei 100% bzw. 95%. Sechsdreissig (95%) Patienten/innen wurden einer Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation unterzogen und 13 (33%) erhielten anschliessend eine BV-Erhaltungstherapie. Alle 36 transplantierten Patienten/innen sind bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,5 Monaten nach Transplantation in Remission.

Dr. med. Nino Fejzibegovic  
 Prof. Dr. med. Christoph Renner

Klinik für Hämatologie & Onkologie Hirslanden Zürich AG  
 8032 Zürich



**+ Interessenskonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

**+ Literatur:** am Online-Beitrag unter [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

Copyright bei Aertzeverlag medinfo AG

### Take-Home Message

- ◆ Das Hodgkin Lymphom nimmt aufgrund seiner Biologie einen besonderen Stellenwert in der Hämato-Onkologie ein.
- ◆ Neben der auffälligen Histopathologie sind die Erfolge in der Behandlung durch den Einsatz von Chemo- und Strahlentherapie beeindruckend.
- ◆ Unter Berücksichtigung des Krankheitsstadiums und Alters können bis zu 95% aller Patienten/innen geheilt werden.
- ◆ Da vornehmlich junge Patienten/innen erkranken, rücken Spätschäden wie die therapiebedingte Einschränkung der Fertilität und Zweitneoplasien in den Vordergrund.
- ◆ Mit den neuen Immuntherapien in Form CD30-spezifischer Immuntoxine aber auch PD1/PD-L1 blockierender Antikörper stehen neue Modalitäten zur Verfügung, die klassische Therapien verdrängen und bei geringerer Toxizität weiterhin hohe Heilungschancen erlauben.



# Genetische Beratungen in der Schweiz: Deutliche Zunahme durch neue Therapie- Indikationen für PARP-Inhibitoren



Dr. med.  
Ursula Hasler-Strub

Genetische Beratungen und molekular-genetische Testungen werden bei hereditären Krebserkrankungen und entsprechender Prädisposition standardmässig durchgeführt. Dadurch können familiäre Risiken erkannt sowie Früherkennungs-Modalitäten individuell festgelegt werden. Neuerdings stehen auch Therapieoptionen zur Verfügung, deren Indikation ebenfalls von einer genetischen Beratung und (Keimbahn-)Testung abhängen. Dies sind die Poly[ADP-Ribose]-Polymerase-(PARPi), welche zuerst beim Ovarialkarzinom als Erhaltungstherapie erfolgreich eingesetzt wurden, dann beim Mammakarzinom in der adjuvanten als auch palliativen Situation ihre Wirksamkeit zeigten. PARP-Inhibitoren haben nun auch beim Prostata- und Pankreaskarzinom ihren festen Platz erhalten. Dies sind Therapie-Fortschritte für unsere PatientInnen und bedeuten eine enorme Zunahme an Indikationen für genetische Beratungen und Testungen. Wie können wir diesen Herausforderungen begegnen?

Genetic counseling and molecular genetic testing are performed as standard for hereditary cancers and corresponding predisposition. Thus, familial risks can be identified and early detection modalities can be individually defined. Recently, therapeutic options have become available whose indication also depends on genetic counseling and (germline) testing. These are the poly[ADP-ribose] polymerase inhibitors (PARPi), which were first successfully used in ovarian cancer as maintenance therapy, then showed efficacy in breast cancer in the adjuvant as well as palliative situation. PARP inhibitors have now also become firmly established in prostate and pancreatic cancer. These are therapeutic advances for our patients and represent a tremendous increase in indications for genetic counseling and testing. How can we meet these challenges?

*Keywords: genetic testing with therapeutic intent, PARP inhibitors, pathogenic BRCA1,2 variants, HBOC.*

## Genetische Beratung in der Schweiz

Die genetische Beratung und Testung bei Krebsleiden und -prädispositionen haben sich in den letzten Jahren etabliert in der onkologischen Praxis. Deren Umfang nimmt in allen Zentren zu (Abb. 1). Im Rahmen des «Netzwerks für die Testung auf eine genetische Krebsprädisposition und Risikoberatung» («Network for Cancer Predisposition Testing and Counseling» [CPTC]) der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für klinische Krebsforschung (SAKK) wird einerseits ein nationaler fachlicher Austausch geschaffen, es werden aber auch regelmässige Fortbildungen angeboten anlässlich der Halbjahresversammlungen sowie interessierte ÄrztInnen kontinuierlich zu genetischen BeraterInnen ausgebildet für deren Tätigkeit in den jeweiligen Zentren. Aufgrund der Bedarfszunahme an genetischen Beratungen werden sogenannte Genetic Counsellors ausgebildet, dies in den USA, Kanada und Australien sowie zunehmend in Europa (z.B. UK, Frankreich, Norwegen, Schweden und Spanien). Neu gibt es auch Ausbildungslehrgänge dafür in Italien und Österreich. In der Schweiz gibt es bisher nur wenige, im Ausland ausgebildete Genetic Counsellors, dies vor allem in der Westschweiz (1). stehen. High-risk Patienten sollten, sofern verfügbar, im Rahmen von Phase 3 Studien behandelt werden.

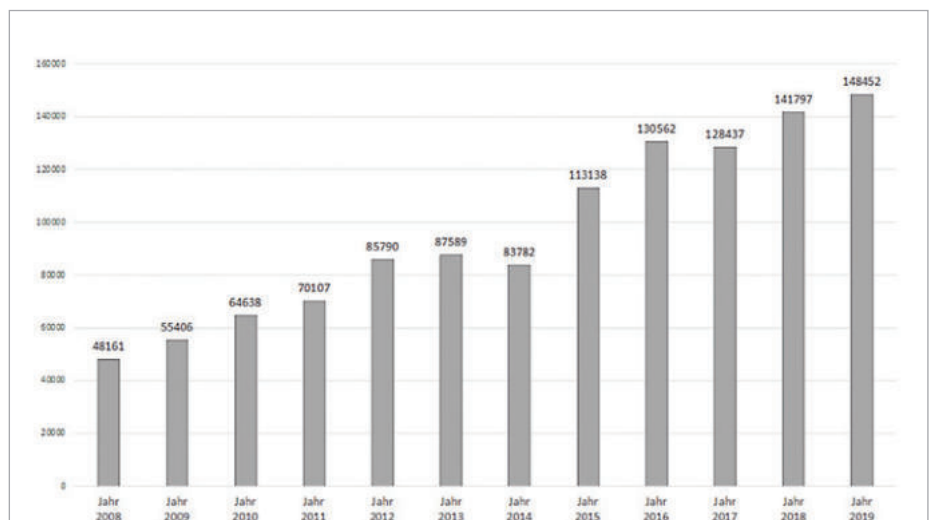
## Hereditäres Brust- und Ovarialkarzinomrisiko (HBOC)

Bei Brustkrebspatientinnen finden sich in ca. 5% aller Fälle pathogene Varianten (PV's, früher Mutationen genannt) in HBOC-Genen (Hereditäres Brust- und Ovarialkarzinomrisiko). Diese Varianten werden mittels Keimbahnanalyse diagnostiziert. Sie treten gehäuft auf bei entsprechender Familienanamnese, jün-

gerem Alter, mit synchronen oder metachronen kontralateralen Mammakarzinomen oder bei Ovarialkarzinomen (2).

Im Jahr 2021 wurden erstmals in den NCCN guidelines auch die Pankreas- und Prostata-Karzinome zu den HBOC-assoziierten Krankheiten hinzugefügt mit entsprechenden Test-Indikationen und Screening-Empfehlungen ([www.nccn.org](http://www.nccn.org)). Eine Häufung an hereditären Krebsrisiken kann es auch in ethnischen Gruppen mit sogenannten Founder-Varianten geben. Pathogene Varianten werden einerseits als sog. Hochrisiko-Gene (high-risk genes) klassifiziert. Sie erhöhen das Risiko, an einem Mamma- oder Ovarialkarzinom zu erkranken, um ca. das Vierfache (> 30%), dies sind BRCA1,2, PALB2, PTEN, CDH1, STK11, TP53. Andererseits gibt es sog. moderate-risk Gene wie CHEK2, ATM, BARD1, RAD51C, RAD51D mit Risikoerhöhung um das Zwei- bis Vierfache (3, 4).

In den Sprechstunden für genetische Beratungen werden Hochrisiko-Patientinnen und deren Familien hinsichtlich erblicher Krebs-



**Abb. 1:** Anzahl der von 2008 bis 2019 durchgeführten genetischen Untersuchungen (auch nicht-onkologische Indikationen) in bewilligten Laboratorien (Quelle: BAG; Angaben gemäss jährlichem Tätigkeitsbericht der Laboratorien) (1)

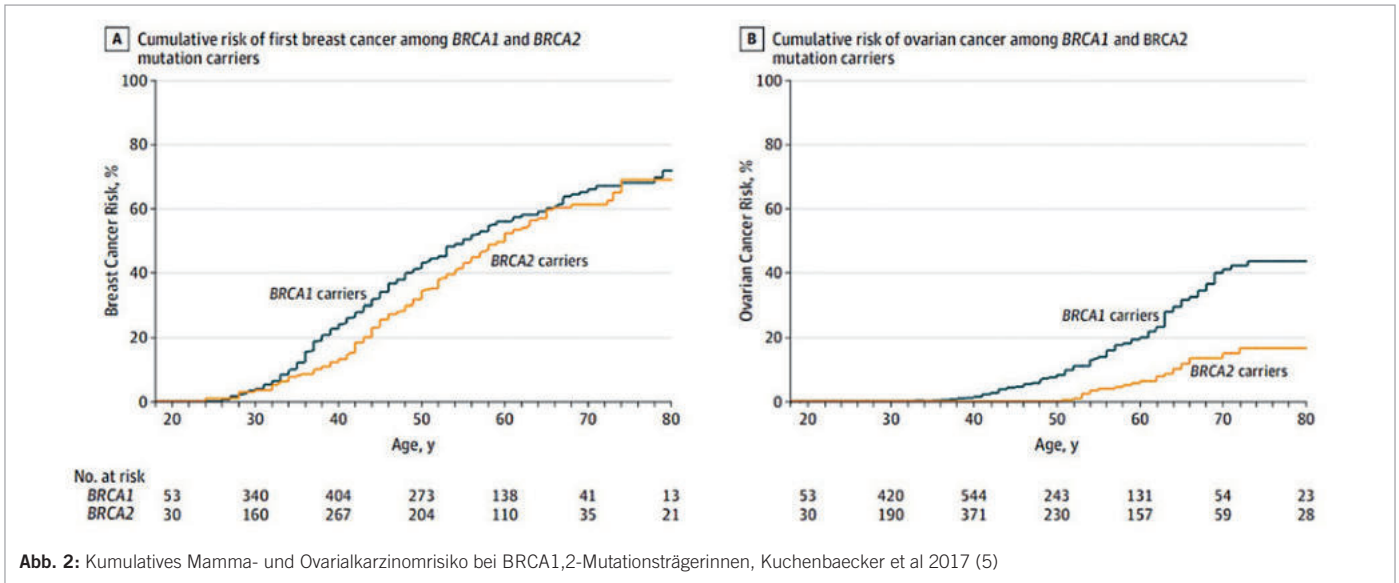


Abb. 2: Kumulatives Mamma- und Ovarialkarzinomrisiko bei BRCA1,2-Mutationsträgerinnen, Kuchenbaecker et al 2017 (5)

risiken informiert (Abb. 1). Hierbei sind die Beratenden oft mit unvollständiger Familienanamnese oder (zunehmend) sehr kleinen Familien konfrontiert (zB weniger als zwei weibliche erst- oder zweitgradig Verwandte > 45 Jahre). Hier besteht das Risiko der Unterschätzung der Wahrscheinlichkeit, dass eine pathogene oder mögliche pathogene Variante (P/LP) vorliegen könnte. Sind viele Familienangehörige gesund geblieben, gibt dies starke Hinweise auf ein niedriges Risiko für eine P/LP Variante. Der nun häufigere Einsatz von Multigen-Tests mittels NGS (next-generation sequencing) hat den klinischen Alltag in den letzten wenigen Jahren verändert. Die CPTC der SAKK hat dies in ihrer praxisnahen Empfehlung zur Zusammensetzung der Gen-Panels festgehalten (www.sakk.ch).

Hier werden massgeschneiderte, auf die Krankheit fokussierte Genpanels für klinisch relevante Krebs-Suszeptibilitäts-Gene empfohlen, im Gegensatz zu grossen Multigen-Panels mit unklarer oder unbekannter klinischer Bedeutung. Je breiter das Genpanel gewählt wird, umso höher ist das Risiko auf VUS (variants of unknown significance). In den 9 Genen des BRCA Ovar Panels werden auch sog. intermediär-penetrante Gene (= moderate-risk Gene) bestimmt. Für immer mehr dieser Genvarianten haben wir fundierte Daten zu Krebsrisiken sowie Empfehlungen für ein Risiko-Management, z.B. durch die NCCN-Guidelines (www.nccn.org), (Abb. 2).

TAB. 1 Lebenszeit-Krebsrisiken durch HBOC-assoziierte pathogene Varianten, ESMO Clinical Practice Guideline 2022 (6)					
	Breast cancer <sup>a</sup>	Tubo-ovarian cancers <sup>b</sup>	Pancreatic cancer <sup>c</sup>	Colon cancer <sup>d</sup>	Other cancers
ATM	Yes 25%-30%	Yes <5%	Yes <5%	No	Prostate 30%
BARD1	Yes ~20%	No	No	No	No
BRCA1	Yes >60%	Yes 40%-60%	Yes <5%	No	
BRCA2	Yes >60%	Yes 15%-30%	Yes <5%	No	Prostate 33%
BRIP1	No	Yes 5%-10%	No	No	No
CDH1	Yes (LBC) 40%	No	No	No	Diffuse gastric cancer 35%-45%
CHEK2	Yes 25%-30%	No	No	Yes 15%	
PALB2	Yes 40%-60%	Yes 3%-5%	Yes 2%-3%	No	No
PTEN	Yes 40%	No	No	Yes 10%	Thyroid 20%; endometrial 20%
RAD51C	Yes 20%	Yes 10%	No	No	No
RAD51D	Yes 10%	Yes 10%	No	No	No
STK11	Yes 40%	No	Yes 10%-30%	Yes 30%	Gastric 30%; Sertoli-Leydig 10%-20%
TP53	Yes 40%	No	Possibly	Possibly	Sarcoma, brain, leukaemia, adrenocortical carcinoma

**Tab. 1:** HBOC, hereditary breast and ovarian cancer syndrome; LBC, lobular breast cancer; PV, pathogenic variant. Lifetime risk in general "average-risk" population: <sup>a</sup>breast cancer 11%, <sup>b</sup>ovarian cancer 1.3%, <sup>c</sup>pancreatic cancer 1.6%, <sup>d</sup>colon cancer 4%

**CANCER RISK MANAGEMENT BASED ON GENETIC TEST RESULTS<sup>a,1,2</sup>**

The inclusion of a gene in this table below does not imply the endorsement either for or against multi-gene testing for moderate-penetrance genes.

Gene	Breast Cancer Risk and Management (First primary)	Epithelial Ovarian Cancer Risk and Management	Pancreatic Cancer Risk and Management <sup>13-22</sup> and Other Cancer Risks
BRCA1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute risk: &gt;60%<sup>5,25-29</sup></li> <li>• Management: <a href="#">See BRCA Pathogenic Variant-Positive Management</a></li> <li>• Strength of evidence of association with cancer: Very strong (with predisposition to triple-negative disease)</li> </ul> <p><b>Male breast cancer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute risk: 0.2%–1.2% by age 70 y<sup>30,31</sup></li> <li>• Strength of evidence of association with cancer: Strong</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute risk: 39%–58%<sup>33</sup></li> <li>• Management: <a href="#">See BRCA Pathogenic Variant-Positive Management</a></li> <li>• Strength of evidence of association with cancer: Very strong</li> </ul>	<p><b>Pancreatic cancer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute risk: ≤5%<sup>31</sup></li> <li>• Management: Screen P/LP variant carriers with a family history of pancreatic cancer, <a href="#">see PANC-A</a>.</li> <li>• Strength of evidence of association with cancer: Strong</li> </ul> <p><b>Prostate cancer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute risk: 7%–26%<sup>34</sup></li> <li>• Management: <a href="#">See BRCA Pathogenic Variant-Positive Management</a></li> </ul>
BRCA2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute risk: &gt;60%<sup>5,21-25</sup></li> <li>• Management: <a href="#">See BRCA Pathogenic Variant-Positive Management</a></li> <li>• Strength of evidence of association with cancer: Very strong</li> </ul> <p><b>Male breast cancer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute risk: 1.8%–7.1% by age 70 y<sup>30,31,32</sup></li> <li>• Strength of evidence of association with cancer: Strong</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute risk: 13%–29%<sup>33</sup></li> <li>• Management: <a href="#">See BRCA Pathogenic Variant-Positive Management</a></li> <li>• Strength of evidence of association with cancer: Very strong</li> </ul>	<p><b>Pancreatic cancer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute risk: 5%–10%<sup>31</sup></li> <li>• Management: Screen P/LP variant carriers with a family history of pancreatic cancer, <a href="#">see PANC-A</a>.</li> <li>• Strength of evidence of association with cancer: Very strong</li> </ul> <p><b>Prostate cancer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Absolute risk: 19%–61%<sup>34,35</sup></li> <li>• Management: <a href="#">See BRCA Pathogenic Variant-Positive Management</a></li> </ul> <p><b>Melanoma</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <a href="#">See BRCA Pathogenic Variant-Positive Management</a></li> </ul>
Comment: See <a href="#">GENE-B</a> for reproductive implications/ recessive disease.			

Abb. 3: NCCN Guidelines HBOC Version 1.2023 (www.nccn.org): Krebsrisiko-Management basierend auf genetischem Testresultat

**TESTING CRITERIA FOR PANCREATIC CANCER SUSCEPTIBILITY GENES (See [GENE-A](#))<sup>a</sup>**

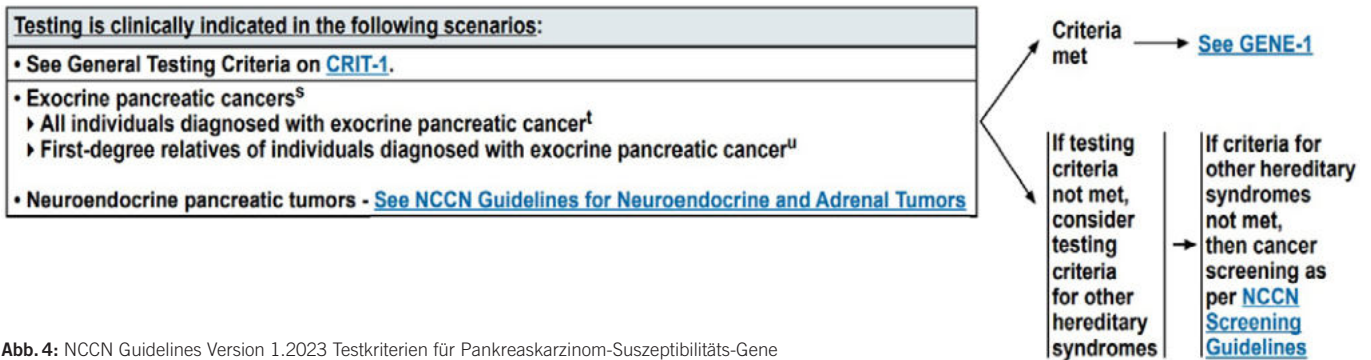


Abb. 4: NCCN Guidelines Version 1.2023 Testkriterien für Pankreaskarzinom-Suszeptibilitäts-Gene

**Somatische Testung**

Oftmals wird in der Onkologie eine Tumortestung auf bestimmte, therapie-hinweisende Mutationen hin veranlasst, die sog. somatische Testung. Wird eine pathogene oder möglicherweise pathogene (P/LP) Variante gefunden, welche eine klinische Relevanz aufweist für die PatientIn oder weitere gesunde Familienmitglieder, ist die Verifizierung an der Keimbahn (EDTA-Blut) der nächste Schritt. Diese und weitere Testindikationen für die Keimbahntestung wurden von der SAKK (CPTC) 2019 erstmals und 2021 in einem update publiziert (Update Swiss guideline for genetic counselling and testing-09.21.pdf (sakk.ch)). Die genetische Testung wird durch die im September 2022 revidierte Bundesgesetzgebung über genetische Untersuchungen beim Menschen (GUMG) geregelt und bedarf, auch im Falle der rein somatischen Testung, eines mündlichen und

schriftlichen Einverständnisses der zu testenden Person (sog. «informed consent») (www.bag.admin.ch). Eine alleinige Tumortestung birgt das Risiko, dass bis zu 10% klinisch relevante Keimbahnvarianten übersehen werden (zB Deletionen, Duplikationen oder sog. splicing variants) (7). Möglicherweise werden ctDNA -Assays in Zukunft Auskunft darüber geben, ob eine bestimmte Gen-Variante eine genügend hohe VAF (variant allele frequency) aufweist, welche klar auf eine Keimbahnvariante hinweist (8). Noch gibt es allerdings keine validierten Tests hierfür.

**Polygenic Risk Score (PRS)**

Der Polygenic Risk Score kann Auskunft geben über das genetische Gesundheitsrisiko eines Individuums gegenüber anderen Menschen mit einer anderen genetischen Konstitution. Er kann in



**TESTING CRITERIA FOR HIGH-PENETRANCE PROSTATE CANCER SUSCEPTIBILITY GENES (See GENE-A)<sup>a</sup>**

<p><b>Testing is clinically indicated in the following scenarios:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• See General Tumor Criteria on <a href="#">CRIT-1</a>.</li> <li>• Personal history of prostate cancer with specific features:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ By tumor characteristics (any age)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ Metastatic<sup>n</sup></li> <li>◊ Histology                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- high- or very-high-risk group (see Initial Risk Stratification and Staging Workup in <a href="#">NCCN Guidelines for Prostate Cancer</a>)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>▶ By family history and ancestry                             <ul style="list-style-type: none"> <li>◊ ≥1 close blood relative<sup>m</sup> with:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- breast cancer at age ≤50 y</li> <li>- triple-negative breast cancer at any age</li> <li>- male breast cancer at any age</li> <li>- ovarian cancer at any age</li> <li>- pancreatic cancer at any age</li> <li>- metastatic,<sup>n</sup> high- or very-high-risk group (see Initial Risk Stratification and Staging Workup in <a href="#">NCCN Guidelines for Prostate Cancer</a>) at any age</li> </ul> </li> <li>◊ ≥2 close blood relatives<sup>m</sup> with either breast or prostate cancer (any grade) at any age</li> <li>◊ Ashkenazi Jewish ancestry<sup>c</sup></li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Family history of cancer only                     <ul style="list-style-type: none"> <li>▶ An affected (not meeting testing criteria listed above) or unaffected individual with a first-degree blood relative meeting any of the criteria listed above (except unaffected individuals whose relatives meet criteria only for systemic therapy decision-making)<sup>o</sup></li> </ul> </li> </ul>	<p>Criteria met → <a href="#">See GENE-1</a></p> <p>If testing criteria not met, consider testing criteria for other hereditary syndromes → If criteria for other hereditary syndromes not met, then cancer screening as per <a href="#">NCCN Screening Guidelines</a></p>
<p><b>Testing may be considered in the following scenario:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Personal history of prostate cancer with intermediate-risk prostate cancer with intraductal/criform histology (see Initial Risk Stratification and Staging Workup in <a href="#">NCCN Guidelines for Prostate Cancer</a>) at any age</li> </ul>	

Abb. 5: NCCN Guidelines Version 1.2023 Testkriterien für Prostatakarzinom-Suszeptibilitäts-Gene

Risikoberechnungsmodellen eingesetzt werden wie z. B. dem CanRisk-Berechnungsmodell ([www.canrisk.org](http://www.canrisk.org)). Aktuell besteht keine Empfehlung, routinemässig eine Bestimmung des PRS zu veranlassen, da die Interpretation unklar bleibt. Im Rahmen klinischer Studien jedoch wird er breit angewandt (9, 10)

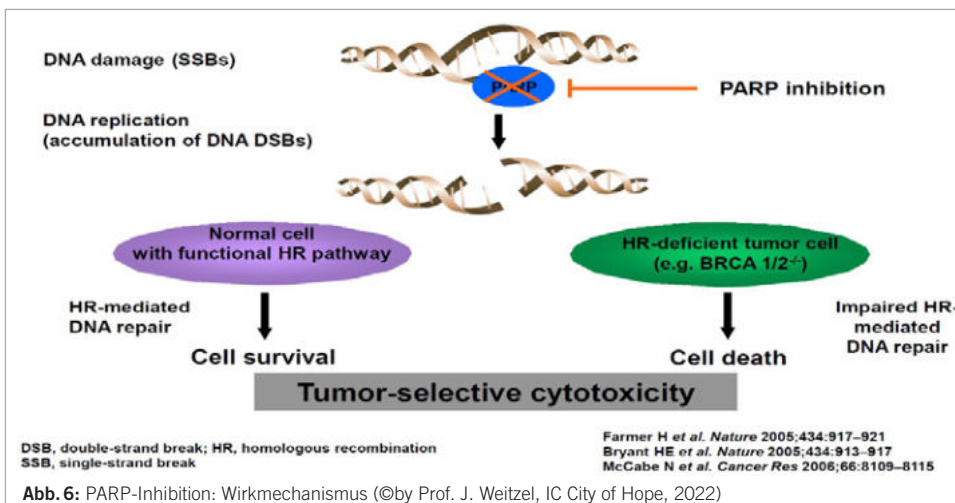
### Genetische Testung von DNA-Reparatur-Genen in therapeutischer Hinsicht

Genetische Beratung und Testung bei Brust- und Eierstockkrebs sowie Prostata- und Pankreaskarzinomen wurde bis vor kurzem aufgrund eines erhöhten hereditären Risikos (HBOC, hereditäres Brust- und Ovarialkarzinom-Syndrom) gestellt. Diese Leistungspflicht der Krankenkasse ist in der KLV (Krankenpflege-Leistungsverordnung)

Art. 12d lit. f als „Massnahmen der Prävention“ begründet. Die entsprechenden Schweizerischen Richtlinien für genetische Beratung und Testung wurden oben erwähnt. Diese Leitlinien sollten jedoch nicht angewendet werden, wenn eine BRCA1,2-Keimbahntestung zur Evaluation einer Therapieoption bei Krebspatienten primär in therapeutischer Hinsicht erfolgt. Dies ist auch für die Kostengut-sprache-erteilenden Vertrauensärzte der Krankenversicherungen ein neuer Umstand, der beachtet werden muss, im Sinne einer massgeschneiderten Therapie für die PatientInnen.

### PARP (Poly[ADP-Ribose]-Polymerase)-Inhibitoren

Bei verschiedenen Tumor-Entitäten haben wir im Falle einer pathogenen Variante in DNA-Reparatur-Genen wie BRCA1 und BRCA2 einen Prädiktor für das Ansprechen auf PARP-Inhibitoren (PARPi). Sie sind erstmals in der Erhaltungstherapie beim hochgradig-serösen Ovarialkarzinom erfolgreich eingesetzt worden (11). Abbildung 5 zeigt den Wirkmechanismus bei gesunden Zellen im Vergleich zu HR-defizienten Tumorzellen.



### A. Ovarialkarzinome

Aus Daten von drei randomisierten Phase 3-Studien (SOLO1, PRIMA, PAOLA-1) (12, 13, 14) haben wir drei verschiedene PARPi-Erhaltungstherapie-Strategien beim Ovarialkarzinom in der ersten Linie, welche alle eine FDA- und EMA-

**TAB. 2** PARP-Inhibitoren in verschiedenen Indikationen in der Schweiz (Zulassung / SL 2023) HRD Homologe Rekombinationsdefizienz

Therapie-Indikation:	Art der genetischen Testung (gemäss Studienlage)	Zulassung:	SL:
Mamma-Ca adjuvant	Keimbahn (Olaparib)	Olaparib	Olaparib
Mamma-Ca metastasiert	Keimbahn (Olaparib, Talazoparib)	Olaparib, Talazoparib	Talazoparib
Pankreaskarzinom	Keimbahn (Olaparib)	Olaparib	Olaparib
Prostatakarzinom	Somatisch oder Keimbahn (Olaparib, Rucaparib, Talazoparib)	Olaparib	Olaparib
High-grade Ovarialkarzinome 1st line:	Somatisch oder Keimbahn (Olaparib, Niraparib, Rucaparib)	Olaparib, Niraparib	Olaparib, Niraparib
HRD (mit und ohne BRCA1,2-Mut.)	Olaparib, Niraparib	Olaparib, Niraparib	Olaparib, Niraparib
High-grade Ovarialkarzinome, Rezidiv	alle, unabh. von BRCA-Mut. oder HRD	Olaparib, Niraparib, Rucaparib Olaparib, Niraparib, Rucapari	Olaparib, Niraparib, Rucaparib

Zulassung haben. Die Regulierung für die Schweiz ist in Tabelle 2 ersichtlich.

Mittlerweile konnte ein Überlebensvorteil bei Frauen mit DNA-Reparaturgen-Defekten (BRCA1,2-Mutationen sowie weiteren HR (Homologe Rekombinations)-Defizienzen) mit dieser oralen Therapie (die meist ordentlich toleriert wird) in der Ovarialkarzinom-Erstlinienbehandlung gezeigt werden (12). In der Situation des platin-sensitiven Rückfalls ist die Indikation für die Erhaltungstherapie mit PARPi nicht an einen DNA-Reparaturdefekt gekoppelt.

**B. Mammakarzinome**

Weitere Indikationen für PARPi bestehen beim Mammakarzinom (in der adjuvanten (mit Olaparib) und metastasierten Situation (mit Olaparib oder Talazoparib). Beim frühen Mammakarzinom konnte dadurch ein Überlebensvorteil erreicht werden (15, 16,17).

**C. Prostata-Karzinome**

In der Schweiz gibt es ca. 7000 Neuerkrankungen an Prostatakarzinomen; dies ist somit die häufigste Krebsart beim Mann. Bis zu 25% aller Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom weisen eine somatische oder Keimbahn-DNA-Reparaturgen-Alteration auf. Bereits als Standard werden nun die PARPi in der metastasierten, kastrations-resistenten Situation (mCRPC) angesehen. Mit Olaparib konnte das Gesamtüberleben nach mindestens einer «neuen Hormontherapie» (NHT) bei Männern in der Kohorte mit pathogenen BRCA1,2- sowie ATM-Varianten verbessert werden (PROfound-Studie) (19) und ist in dieser Indikation in der Schweiz zugelassen (Tab. 2). Auch für andere PARPi, wie z.B. Niraparib, gibt es vielversprechende Phase 2-Daten (20). Grundsätzlich profitieren Prostatakarzinom-Patienten mit einer BRCA1,2-Mutation am meisten von PARPi, dies wird im Kommentar der Autoren der European Association of Urology (21) hervorragend herausgearbeitet. Eine klare Übersicht über die neuen Aspekte der Molekulargenetik beim Prostatakarzinom und deren Umsetzung in der Praxis gibt der Artikel von PD Dr. med. Aurelius Omlin et al. im SMF 2022 (22).

**D. Pankreas-Karzinome**

Als einziger PARPi ist Olaparib in der Schweiz in der Erhaltungstherapie als Monotherapie bei metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas zugelassen aufgrund einer randomisierten Phase 3-Studie (Pancreas Cancer Olaparib Ongoing (POLO) (23). Es bedarf

des Nachweises einer Keimbahnmutation in den BRCA1,2-Genen. Zudem darf die Erkrankung nach mindestens 16 Wochen einer platinhaltigen Erstlinien-Chemotherapie nicht fortgeschritten sein und ein Performance Status ECOG 0 – 1 vorliegen. Die Behandlung erfolgt hier bis zur Progression.

**Schlussfolgerung**

Aufgrund neuer Therapieindikationen für PARP-Inhibitoren, welche teils nur mittels Keimbahnachweis einer Mutation in DNA-Reparaturgenen eingesetzt werden können, wird die Nachfrage nach genetischen Beratungen und Testungen in unseren Sprechstunden noch deutlicher zunehmen. Im Sinne der Prävention werden daraufhin auch vermehrt gesunde Familienangehörige beraten und auf eine etwaige Trägerschaft hin abgeklärt. Dies bedeutet für unseren Klinikalltag eine enorme Herausforderung an Personal und Infrastruktur.

**Dr. med. Ursula Hasler-Strub**

stv. Leitende Ärztin Medizinische Onkologie  
FMH Medizinische Onkologie  
Kantonsspital Graubünden  
Loestrasse 170, 7000 Chur



**+ Interessenskonflikt:** Die Autorin hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

**+ Literatur:** am Online-Beitrag unter [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

Copyright bei Arztverlag medinfo AG

**Take-Home Message**

- ◆ Genetische Beratung und Testung bei Brust- und Eierstockkrebs sowie Prostata- und Pankreaskarzinomen wurden bis vor kurzem aufgrund eines erhöhten hereditären Risikos (HBOC, hereditäres Brust- und Ovarialkarzinom-Syndrom) gestellt
- ◆ Neu werden die Beratungen zunehmen, da therapeutische Optionen für PARP-Inhibitoren bestehen. Zusätzlich zum Ovarialkarzinom gibt es neue Indikationen beim Mamma-, Prostata- und Pankreaskarzinom.
- ◆ Für die Zukunft müssen wir an Lösungen arbeiten, die diese oft aufwändigen genetischen Beratungsgespräche in hoher Qualität und auch zeitnah sicherstellen (zB mit Hilfe von Genetic Counsellors)



# Find **MET**ex14 skipping. Think **TEPMETKO**<sup>®</sup> 1,2



**TEPMETKO**<sup>®</sup>  
tepotinib

**The only once-daily targeted therapy  
for metastatic NSCLC with *MET*ex14  
skipping mutation<sup>\*2,3</sup>**

\*The efficacy and safety of Tepmetko<sup>®</sup> have not been studied in patients with other oncogenic driver mutations, including EGFR or ALK tumour aberrations<sup>2</sup>

- **Consistent, rapid and durable** responses in all patient subgroups<sup>5,6</sup>
- Recommended as **first-line therapy by NCCN guidelines** for metastatic NSCLC patients with *MET*ex14 skipping mutation<sup>7</sup>
- Simple **once-daily** dosing<sup>2</sup>
- Only **one dosage strength**: suitable for adverse event-related down-dosing<sup>2</sup>

mNSCLC = metastatic non-small cell lung cancer; *MET*ex14 = mesenchymal-epithelial transition exon 14. **1.** Hendriks LE et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;S0923-7534(22)04781-0. **2.** Tepmetko SmPC www.swissmedicinfo.ch, current status **3.** Swissmedic approved human medicines. Available at: [https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/listen\\_neu.html](https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/listen_neu.html), accessed online 05/23. **4.** www.spezialtaetenliste.ch, accessed online 05/23. **5.** Paik et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. N Engl J Med 2020;383:931-943 **6.** Le X et al. Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC: Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice. Clin Cancer Res. 2022;28(6):1117-1126. **7.** National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 3.2023) accessed online 05/23, [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf). References are available on request.

**Tepmetko<sup>®</sup> (225 mg Tepotinib)**, selective, reversible, Type I adenosine triphosphate (ATP)-competitive small molecule inhibitor of MET).

**I:** treatment of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring a *MET* tyrosine kinase receptor exon 14 (*MET*ex14) skipping mutation. The efficacy and safety of Tepmetko have not been studied in patients with other oncogenic driver mutations, including EGFR or ALK tumour aberrations. **PO:** 450 mg tepotinib (2 film-coated tablets) taken once daily. Treatment should continue as long as clinical benefit is observed. Guidelines for delaying or discontinuing treatment because of undesirable effects should be followed strictly. **CI:** Hypersensitivity to tepotinib or to any of the excipients. **W:** Interstitial lung disease, hepatotoxicity, embryo-foetal toxicity, QTc prolongation, increase in creatinine, galactose intolerance. **IA:** Co-administration with other medicinal products may increase or decrease the effect of Tepmetko or that of the combination partner and cause increased ADRs. **UE:** Hypoalbuminaemia, decreased appetite, dyspnoea, pleural effusion, ILD/ILD-like reactions, diarrhoea, nausea, vomiting, increase in amylase, lipase, ALT, ALP, AST or creatinine. Oedema, fatigue, generalised oedema. **P:** Tepmetko 225 mg: 60 film-coated tablets. [A] ▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. For further information, see information for healthcare professionals/patient information for Tepmetko on [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). V01



# Neue radioonkologische Konzepte bei Hirnmetastasen



Dr. med.  
Susanne Rogers



Dipl. Arzt  
Michal Staruch



Prof. Dr. med.  
Oliver Riesterer

Hirnmetastasen sind eine einschneidende Komplikation, die bei bis zu 20% der Patienten mit fortgeschrittenen soliden Malignomen auftritt, und stellen eine Hauptursache für Morbidität und Mortalität in dieser Patientengruppe dar. Die moderne Bildgebung mit der Magnetresonanztomographie (MRT) sowie die längeren Krankheitsverläufe dank wirksamerer systemischer Therapien tragen zu einem stetigen Anstieg der Prävalenz von Hirnmetastasen bei. Obwohl neue Wirkstoffe, die im zentralen Nervensystem wirken, entwickelt werden, ist ihre Wirksamkeit im ZNS nach wie vor begrenzt. Die aktuellen Leitlinien empfehlen die primäre radiochirurgische Behandlung von bis zu drei Hirnmetastasen mit einem maximalen Durchmesser von 2,5 cm (1), wobei man auf die zusätzliche oder alleinige Ganzhirnbestrahlung verzichten soll. Die Empfehlung der Radiochirurgie stützt sich auf die Schonung des normalen Hirngewebes zur Erhaltung der neurokognitiven Funktionen (bei der stereotaktischen Bestrahlung werden nur die Metastasen im Zielvolumen bestrahlt) und auf die besseren lokalen Kontrollraten, die mit höheren Bestrahlungsdosen erreicht werden, was sich in einem verbesserten Gesamtüberleben niederschlagen kann. In Anbetracht dessen ist der Einsatz der therapeutischen Ganzhirnbestrahlung deutlich zurückgegangen. In verschiedenen Situationen bleibt der Wert der Radiochirurgie jedoch umstritten. Im Folgenden wird die Indikation für die definitive Radiochirurgie (die als fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie bezeichnet wird, wenn sie in mehreren Sitzungen durchgeführt wird) in den klinischen Szenarien von Patienten mit mehr als vier Hirnmetastasen erörtert und auf der Grundlage der verfügbaren Daten der relative Nutzen der postoperativen versus präoperativen Radiochirurgie diskutiert, wenn eine Metastasektomie indiziert ist.

Brain metastases are a drastic complication occurring in up to 20% of patients with advanced solid malignancies and represent a major cause of morbidity and mortality in this patient group. Modern imaging with magnetic resonance imaging (MRI), as well as longer disease courses due to more effective systemic therapies, are contributing to a steady increase in the prevalence of brain metastases. Although new agents that act in the central nervous system are being developed, their efficacy in the CNS remains limited. Current guidelines recommend primary radiosurgical treatment of up to three brain metastases with a maximum diameter of 2.5 cm (1) while avoiding additional or sole whole-brain irradiation. The recommendation of radiosurgery is based on the sparing of normal brain tissue to preserve neurocognitive function (in stereotactic irradiation, only the metastases in the target volume are irradiated) and the better local control rates achieved with higher irradiation doses, which may translate into improved overall survival. In view of this, the use of therapeutic whole-brain irradiation has declined significantly. However, in several situations, the value of radiosurgery remains controversial. In the following, we discuss the indication for definitive radiosurgery (termed fractionated stereotactic radiotherapy when delivered in multiple sessions) in the clinical scenarios of patients with more than four brain metastases and, based on available data, discuss the relative benefit of postoperative versus preoperative radiosurgery when metastasectomy is indicated.

*Keywords: Brain metastases, primary radiosurgical treatment, metastasectomy*

In den letzten Jahren hat sich die Indikation zur Radiochirurgie bei Patienten mit mehr als 4 Hirnmetastasen dynamisch entwickelt. Die Begrenzung auf 3 Hirnmetastasen war bisher zumindest teilweise auf den grösseren technischen, finanziellen und zeitlichen Aufwand zurückzuführen, der mit der Behandlung einer grösseren Anzahl von Hirnmetastasen verbunden ist. Bedenken bestanden auch im Hinblick auf eine möglicherweise höhere Toxizität durch ein grösseres kumulatives Bestrahlungsvolumen. Yamamoto et al. veröffentlichten 2014 eine grosse multizentrische Studie (2), die eine Nichtunterlegenheit in Bezug auf das Gesamtüberleben und die meisten sekundären Endpunkte nach radiochirurgischer Behandlung von 5-10 versus 2-4 Hirnmetastasen zeigte. Mit dieser Arbeit konnten einige der Bedenken ausgeräumt werden. Dieselbe Gruppe bestätigte in ihrer Publikation von 2019, dass ausgewählte Patienten mit 10 oder mehr Hirnmetastasen ebenfalls als Kandidaten für eine Radiochirurgie in Frage kommen (3). Gleichzeitig ist die Inzidenz von radiochirurgischen Komplikationen zwischen Gruppen mit 1, 2-4, 5-10 sowie > 10 Hirnmetastasen vergleichbar (3). Derzeit gibt es noch keinen Konsens welches kumulative Bestrahlungsvolumen bei der Radiochirurgie von Multimetastasen erlaubt ist (15 cm<sup>3</sup> (2), 25 cm<sup>3</sup> (4)).

Eine Ganzhirnbestrahlung kann die Häufigkeit neuer Läsionen verringern, allerdings um den Preis einer schlechteren neurokognitiven Funktion, weshalb eine Abschätzung der Lebenserwartung unter Berücksichtigung sowohl der extrakraniellen als auch der

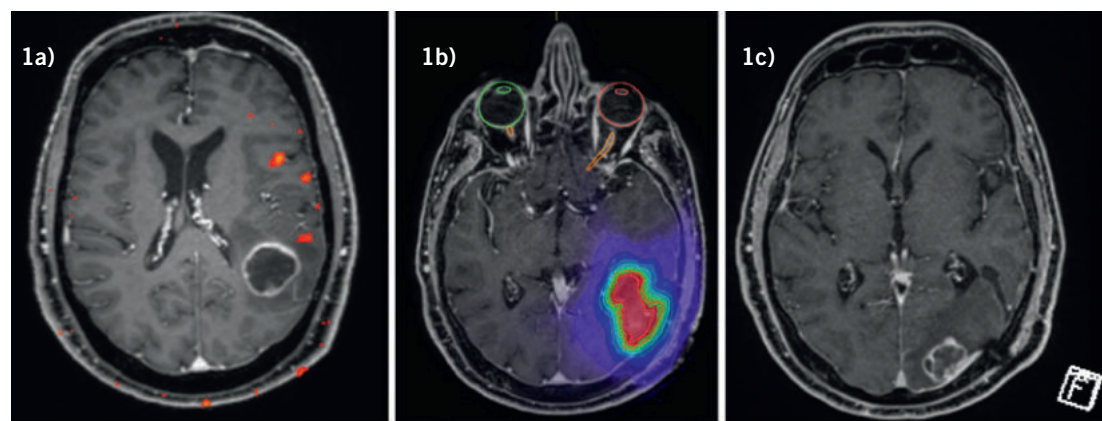
intrakraniellen Tumorsituation für die Optimierung der individuellen Therapie wichtig ist. Eine Ganzhirnbestrahlung unter Vermeidung der Hippocampus-Gehirnstruktur in Kombination mit dem Medikament Memantin bietet einer randomisierten Studie zufolge bei ausgewählten Patienten einen gewissen neuroprotektiven Effekt; eine maximale Schonung des normalen Gehirns kann jedoch nur durch eine Radiochirurgie erreicht werden (1). Die bisher verwendeten Prognoseinstrumente wie ds-GPA (disease-specific graded prognostic assessment) oder BMV (brain metastases velocity) (5), d.h. die Anzahl der neuen Hirnmetastasen pro Jahr, sind mit Vorsicht zu geniessen. Derzeit wird argumentiert, dass auch das Bestrahlungsvolumen und systemische Therapieoptionen (Immuntherapie und zielgerichtete Therapien) zusätzlich berücksichtigt werden sollten (6).

## Postoperative fraktionierte stereotaktische Radiotherapie versus präoperative Radiochirurgie

Die fraktionierte stereotaktische Strahlentherapie wird bei Hirnmetastasen von mehr als 2 cm bzw. 3 cm empfohlen. In einer Meta-Analyse wurde gezeigt, dass diese Strategie im Vergleich zur einfraktionierten Radiochirurgie mit einer signifikant niedrigeren Strahlennekrose rate (23% gegenüber 7%) (7) und einer besseren lokalen Kontrollrate (91% gegenüber 77%) verbunden ist (8). Im Analogieschluss zur postoperativen Situation, in der die Resektionshöhle oft relativ gross ist, gilt deshalb in den meisten Zent-

ren als Standardpraxis, eine Resektionshöhle nach einer metastatischen Resektion mit einer stereotaktischen Technik mit 3 bis 6 Fraktionen zu bestrahlen. Interessanterweise bietet diese Strategie in der postoperativen Situation möglicherweise eine höhere lokale Kontrollrate gegenüber der Radiochirurgie (87,3% gegenüber 80%) (9). Die Inzidenz von Radionekrosen in der postoperativen Situation beträgt in veröffentlichten Serien durchschnittlich 10,3% (0-19%) (10), wobei ein höheres Toxizitätsrisiko bei 3 Fraktionen beobachtet wurde (11). Es gibt auch eine Debatte über die angewandten «Sicherheits»-Säume (PTV Margin). Der Kompromiss zwischen besserer lokaler Kontrolle und häufigeren Strahlene nekrosen dürfte bei 2 mm liegen (10).

Die noduläre leptomeningeale Metastasierung ist ein bekanntes Versagensmuster nach einer Hirnmetastasektomie mit einer Inzidenz von bis zu 18% (9). Eine grössere Operationszugang und die Resektion mehrerer Metastasen, ein Zeitintervall zwischen Operation und fraktionierter stereotaktischer Bestrahlung von mehr als 50 Tagen, die Histologie Mammakarzinom und die infratentorielle Lage wurden als potenzielle Risikofaktoren für leptomeningeale Rezidive ermittelt (10). Eine diffuse leptomeningeale Erkrankung ist in der Regel eine Indikation für eine Ganzhirnbestrahlung, die mit den bekannten Toxizitäten wie neurokognitiven Beeinträchtigungen und Alopezie einhergeht. Das Bestreben, die leptomeningeale Rezidivrate zu reduzieren und gleichzeitig die lokalen Kontrollraten in der Kavität ohne zusätzliche Toxizität aufrechtzuerhalten, bildet die Grundlage für das Konzept die Radiochirurgie präoperativ anstelle von postoperativ durchzuführen. Es gibt zahlreiche Argumente für die präoperative Radiochirurgie von resektablen Hirnmetastasen. Wie bereits erwähnt, führt die Aussaat von Tumorzellen in die Zerebrospinalflüssigkeit während des neurochirurgischen Eingriffs zu einem häufigeren Vorkommen der nodulären leptomeningealen Metastasierung. Deshalb ist die Idee der Sterilisierung der Tumorzellen durch die präoperative Radiochirurgie besonders attraktiv. Die bereits publizierten retrospektiven Serien der präoperativen Radiochirurgie weisen eine Inzidenz der leptomeningealen Rezidive von nur 0-7% (12,13) auf. Darüber hinaus stellt in der klinischen Praxis eine Konturierung der Operationshöhle nicht selten eine gewisse Herausforderung dar. Insbesondere sind die meningealen Resektionsränder nicht immer eindeutig zu definieren. Folglich resultieren diese und andere Faktoren in der Notwendigkeit der Anwendung von grösseren Margins und konsekutiv in einem grösseren Bestrahlungsvolumen des normalen Hirngewebes (insbesondere bei kleineren Hirnmetastasen) (14), (15). Im Gegensatz dazu ist die Volumendefinition bei der präoperativen Radiochirurgie wesentlich einfacher und der Sicherheitssaum kann auf 1 mm begrenzt werden. Des Weiteren ist die chirurgische Entfernung des bestrahlten Hirngewebes ebenfalls von Vorteil und senkt das Risiko für Radionekrose. Ein weiterer Vorteil bezieht sich auf die Möglichkeit der früheren Durchfüh-



**Abb. 1a)** Zystische Hirnmetastase parietal links bei einem Patienten mit Plattenepithelkarzinom der Lunge: **1b)** Darstellung der Dosis mit steilem Dosisabfall bei einer postoperativen stereotaktischen Radiotherapie der Resektionshöhle, **1c)** Angrenzende leptomeningeale Metastase nach 3 Monaten bei Resektionshöhle ohne Lokalrezidiv.

rung der Radiochirurgie von zusätzlichen und nicht operativ entfernten Hirnmetastasen sowie der Einleitung einer postoperativen systemischen Therapie. Wie die Machbarkeitsstudie PREOP-1 erwiesen hat (Manuskript in Vorbereitung) ist die neoadjuvante radiochirurgische Behandlung bezüglich zeitlichen Ablaufs und ohne relevant erhöhten Ressourcenaufwand gut möglich. Gleichzeitig hat die Machbarkeitsstudie keine relevanten Sicherheitsbedenken aufgeworfen. Die Gefahr einer falsch positiven Diagnose der Hirnmetastase durch die präoperative MRT ist zwar nicht vollkommen vernachlässigbar, aber dank der modernen multiparametrischen Bildgebung ist die Inzidenz deutlich reduziert. Der Nutzen der präoperativen Radiochirurgie wird aktuell im Rahmen der internationalen randomisierten Phase III Studie (PREOP-2), die eine Fraktion präoperativ mit fünf Fraktionen postoperativ mit dem primären Endpunkt «Inzidenz leptomeningealer Rezidive» vergleicht, weiter untersucht.

**Dr. med. Susanne Rogers**  
**Dipl. Arzt Michal Staruch**  
**Prof. Dr. med. Oliver Riesterer**

Radio-Onkologie-Zentrum KSA-KSB,  
 Kantonsspital Aarau, Tellstrasse 25, 5001 Aarau



**+ Interessenskonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

**+ Literatur:** am Online-Beitrag unter [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

Copyright bei Aertzeverlag medinfo AG

### Take-Home Message

- ◆ Die bessere Prognose bei Patienten mit einer metastasierten Krebserkrankung begünstigt die aktuell dynamische Entwicklung der Radiochirurgie der Hirnmetastasen, die für sich ebenfalls zu einem längeren Gesamtüberleben beiträgt.
- ◆ Ein proaktiver Entscheidungsprozess soll bei Patienten mit multiplen Hirnmetastasen vor allem auf kumulativem Zielvolumen und nicht lediglich auf der Anzahl der Läsionen basieren.
- ◆ Die aktuell untersuchte präoperative Radiochirurgie berechtigt zur Hoffnung, dass die operierten Patienten in der nahen Zukunft von verbesserter lokaler Kontrolle und niedrigerer Inzidenz der leptomeningealen Erkrankung profitieren.
- ◆ Die Indikationsstellung für die Ganzhirnbestrahlung wurde deutlich reduziert und ist heutzutage hauptsächlich für Patienten mit diffuser leptomeningealer Erkrankung oder stark ausgeprägter Symptomatik reserviert.

## Ausgewählte Studien zu soliden Tumoren

vorgestellt und kommentiert von Prof. Dr. med. Beat Thürlimann, Brustzentrum, St. Gallen  
beat.thuerlimann@kssg.ch



Prof. Dr. med.  
Beat Thürlimann

### Hochdosierte Strahlentherapie bei Wirbelsäulenmetastasen

Ryu S. et al. Stereotactic Radiosurgery vs Conventional Radiotherapy for Localized Vertebral Metastases of the Spine Phase 3 Results of NRG Oncology/RTOG 0631 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. Published online April 20, 2023. doi:10.1001/jamaoncol.2023.0356.

Wirbelsäulenmetastasen können mit einer hochdosierten Strahlentherapie mit fortschrittlicher Verabreichungstechnologie behandelt werden, um eine langfristige Tumor- und Schmerzkontrolle zu erreichen, wie in einer kürzlich publizierten Studie gezeigt wurde. In der Studie sollte untersucht werden, ob die von den Patienten angegebene Schmerzlinderung durch stereotaktische Radiochirurgie (SRS) im Vergleich zur konventionellen externen Strahlentherapie (cEBRT) bei Patienten mit 1 bis 3 Stellen mit Wirbelmetastasen verbessert wurde.

#### Design, Setting und Teilnehmer

In dieser randomisierten klinischen Studie wurden Patienten mit 1 bis 3 Wirbelmetastasen im Verhältnis 2:1 auf die Gruppen SRS oder cEBRT randomisiert. Diese Phase-3-Studie NRG 0631 wurde innerhalb der NRG Oncology als einrichtungsübergreifende Multizenterstudie durchgeführt. Zu den Zulassungskriterien gehörten die folgenden: (1) eine einzelne Wirbelmetastase, (2) zwei zusammenhängende Wirbelkörper oder (3) maximal drei separate Stellen. Jede Stelle kann bis zu zwei aneinandergrenzende Wirbelkörper betreffen. Insgesamt nahmen 353 Patienten an der Studie teil, und 339 Patienten wurden ausgewertet. Diese Analyse umfasst Daten, die am 9. März 2020 extrahiert wurden.

Patienten, die der SRS-Gruppe zugeteilt wurden, wurden mit einer Einzeldosis von 16 oder 18 Gy (zur Umrechnung in Rad mit 100 multiplizieren) behandelt, die nur auf den/die betroffenen Wirbel verabreicht wurde und keine benachbarten Wirbel einschloss. Die Patienten, die einer cEBRT unterzogen wurden, erhielten 8 Gy für den betroffenen Wirbel und einen weiteren Wirbel darüber und darunter.

#### Wichtige Ergebnisse

Der primäre Endpunkt war das von den Patienten angegebene Ansprechen auf die Schmerzen, definiert als eine Verbesserung um mindestens 3 Punkte auf der numerischen Schmerzskala (NRPS) ohne Verschlechterung der Schmerzen an der/den sekundären Stellen oder die Verwendung von Schmerzmitteln. Zu den sekundären Endpunkten gehörten behandlungsbedingte toxische Wirkungen, Lebensqualität und langfristige Auswirkungen auf Wirbelknochen und Rückenmark.

Insgesamt wurden 339 Patienten (mittleres [SD] Alter der SRS-Gruppe bzw. der cEBRT-Gruppe: 61,9 [13,1] Jahre bzw. 63,7 [11,9] Jahre; 114 [54,5 %] Männer in der SRS-Gruppe bzw. 70 [53,8 %] Männer in der cEBRT-Gruppe) analysiert. Der durchschnittliche (SD) Schmerzscore bei Studienbeginn am Indexwirbel betrug 6,06 (2,61) in der SRS-Gruppe und 5,88 (2,41) in der cEBRT-Gruppe. Der primäre Endpunkt, das Ansprechen auf die Schmerzen nach 3 Monaten, fiel zugunsten der cEBRT aus (41,3 % für die SRS gegenüber 60,5 % für die cEBRT; Differenz, -19 Prozentpunkte; 95 % CI, -32,9 bis -5,5; 1-seitiger P = .99; 2-seitiger P = .01). Der Zubrod-Score (ein Mass für den Leistungsstatus, das von 0 bis 4 reicht, wobei 0 für voll funktionsfähig und symptomlos und 4 für bettlägerig steht) war der signifikante Faktor, der die Schmerzreaktion beeinflusste. Es gab keine Unterschiede beim Anteil der akuten oder späten unerwünschten Wirkungen. Der Anteil der Wirbelkompressionsfrakturen betrug nach 24 Monaten 19,5 % bei der SRS und 21,6 % bei der cEBRT (P = .59). Nach 24 Monaten wurden keine Rückenmarkskomplikationen gemeldet.

#### Schlussfolgerung

In dieser randomisierten klinischen Studie wurde keine Überlegenheit der SRS in Bezug auf den primären Endpunkt der von den Patienten berichteten Schmerzlinderung nach 3 Monaten festgestellt, und 2 Jahre nach der SRS traten keine Rückenmarkskomplikationen auf. Dieses Ergebnis kann für die weitere Untersuchung des Einsatzes der Wirbelsäulen-Radiochirurgie bei Oligometastasen von Bedeutung sein, bei denen die Dauerhaftigkeit der Krebskontrolle entscheidend ist.

#### Kommentar

Ist das Neue wirklich besser? Beim Resultat könnte sich ja herausstellen, dass der Standardarm besser ist. Ein Beispiel dafür, dass 2-sided Tests angezeigt sind!



## 15-Jahres-Ergebnisse nach Überwachung, Operation oder Strahlentherapie bei Prostatakrebs

Hamdy FC et al. Fifteen-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. N Engl J Med 2023; 388:1547-1558

Zwischen 1999 und 2009 wurde im Vereinigten Königreich bei 82'429 Männern im Alter zwischen 50 und 69 Jahren ein Test auf prostataspezifisches Antigen (PSA) durchgeführt. Bei 2664 Männern wurde lokalisierter Prostatakrebs diagnostiziert. Von diesen Männern wurden 1643 in eine Studie zur Bewertung der Wirksamkeit von Behandlungen aufgenommen. 545 wurden nach dem Zufallsprinzip für eine aktive Überwachung, 553 für eine Prostatektomie und 545 für eine Strahlentherapie eingeteilt.

### Methoden

Bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren (Bereich 11 bis 21) verglichen die Autoren die Ergebnisse in dieser Population hinsichtlich des Todes durch Prostatakrebs (primäres Ergebnis) und des Todes aus jeglicher Ursache, Metastasen, Fortschreiten der Krankheit und Beginn einer langfristigen Androgenentzugstherapie (sekundäre Ergebnisse).

### Resultate

Die Nachbeobachtung war bei 1610 Patienten (98 %) abgeschlossen. Eine Risikostratifizierungsanalyse ergab, dass mehr als ein Drittel der Männer zum Zeitpunkt der Diagnose ein mittleres oder hohes Risiko aufwies. Der Tod durch Prostatakrebs trat bei 45 Männern (2,7 %) ein: 17 (3,1 %) in der Gruppe mit aktiver Überwachung, 12 (2,2 %) in der Prostatektomiegruppe und 16 (2,9 %) in der Strahlentherapiegruppe (P=0,53 für den Gesamtvergleich). Der Tod trat bei 356 Männern (21,7 %) ein, wobei die Zahl in allen drei Gruppen ähnlich hoch war. Metastasen entwickelten sich bei 51 Männern (9,4 %) in der Gruppe mit aktiver Überwachung, bei 26 (4,7 %) in der Prostatektomiegruppe und bei 27 (5,0 %) in der Strahlentherapiegruppe. Eine langfristige Androgenentzugstherapie wurde bei 69 Männern (12,7 %), 40 (7,2 %) bzw. 42 (7,7 %) eingeleitet; eine klinische Progression trat bei 141 Männern (25,9 %), 58 (10,5 %) bzw.

60 (11,0 %) auf. In der Gruppe mit aktiver Überwachung lebten am Ende der Nachbeobachtung 133 Männer (24,4 %) ohne jegliche Prostatakrebsbehandlung. Es wurden keine unterschiedlichen Auswirkungen auf die krebspezifische Sterblichkeit in Bezug auf den Ausgangs-PSA-Wert, das Tumorstadium oder den Tumorgrad oder den Risikostratifizierungs-Score festgestellt. Nach der 10-Jahres-Analyse wurden keine Behandlungskomplikationen gemeldet.

### Schlussfolgerung

Nach einer Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren war die prostatakrebspezifische Sterblichkeit unabhängig von der gewählten Behandlung gering. Bei der Wahl der Therapie müssen also Nutzen und Schaden der Behandlungen bei lokalisiertem Prostatakrebs gegeneinander abgewogen werden.

### Kommentar

Dies ist wahrscheinlich eine der wichtigsten Studien der letzten 15 Jahre in der Krebsmedizin oder in der Medizin überhaupt. Sie gibt auch wichtige Erkenntnisse für den Public Health Bereich. Wenig überraschend woher die Studie kommt oder anders gefragt: Wer hat's erfunden? Natürlich die Leute im UK..., und mit 98% Vollständigkeit der Daten über 15 Jahre. Congratulations!

Auch ein Beispiel, dass wichtige Daten mit Langzeit Beobachtungen erhoben werden müssen, wie bei vielen potentiell tödlichen Krankheiten mit relativ guter Prognose: Brustkrebs, Hodentumoren, teils Lymphome, in der Pädiatrischen Onkologie. Hier fehlt gerade in unserem reichen Land die Unterstützung, insbesondere von staatlicher Seite/Nationalfonds.

Letzterer erhält immerhin 4,1 Mrd. Franken in dieser Legislatur.

Alle Inhalte online  
und auf unserer App!



medinfo  
AERZTEVERLAG

www.medinfo-verlag.ch

## Ausgewählte Studien aus der Hämato-Onkologie

vorgestellt und kommentiert von Prof. Dr. med. Christoph Renner  
Klinik für Hämatologie und Onkologie Hirslanden Zürich  
Christoph.Renner@Hirslanden.ch



Prof. Dr. med.  
Christoph Renner

### Verbessertes Gesamtüberleben mit Axicabtagene Ciloleucel bei grosszelligem B-Zell Lymphom

J.R. Westin et al. N Engl J Med. 2023 Jul 13;389(2):148-157. doi: 10.1056/NEJMoa2301665

#### Hintergrund

In einer Analyse des primären Endpunkts dieser Phase III Studie wiesen Patienten/innen mit früh rezidiertem oder refraktärem grosszelligem B-Zell-Lymphom nach Therapie mit axicabtagene ciloleucel (axi-cel) ein signifikant längeres Ereignis-freies Überleben (EFS) als die Kontrollgruppe mit Standardbehandlung auf. Aktuell wurden Daten zum Gesamtüberleben (OS) erhoben.

#### Methoden

In dieser Studie wurden Patienten/innen mit früh rezidiertem oder refraktärem grosszelligem B-Zell-Lymphom in einem Verhältnis von 1:1 randomisiert, um entweder axi-cel oder die Standardtherapie (zwei bis drei Zyklen Chemoimmuntherapie, gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation) zu erhalten. Das primäre Ergebnis war das EFS, und die wichtigsten sekundären Ergebnisse waren die Ansprechrate und das OS 5 Jahre nach der Randomisierung des ersten Patienten/in.

#### Ergebnisse

Insgesamt wurden 359 Patienten/innen nach dem Zufallsprinzip für die Behandlung mit axi-cel (180 Patienten) oder der Standardbehandlung (179 Patienten) zugeteilt. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 47,2 Monaten traten Todesfälle bei 82 Patienten/innen in der axi-cel-Gruppe und bei 95 Patienten/innen in der Standard-Gruppe auf. Das mediane OS wurde in der axi-cel-Gruppe nicht erreicht und betrug 31,1 Monate in der Standardbehandlungsgruppe. Das geschätzte 4-Jahres-Gesamtüberleben lag bei 54,6% bzw. 46,0% ( $P = 0,03$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) betrug 14,7 Monate in der axi-cel-Gruppe und 3,7 Monate in der Gruppe mit Standardtherapie. Seit der primären EFS-Analyse waren keine neuen therapiebedingten Todesfälle aufgetreten.

#### Schlussfolgerungen

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 47,2 Monaten führt axi-cel als Zweitlinienbehandlung für Patienten/innen mit früh rezidiertem oder refraktärem grosszelligem B-Zell-Lymphom zu einem signifikant längeren Gesamtüberleben als die Standardtherapie.

Finanziert von Kite; ZUMA-7 ClinicalTrials.gov Nummer, NCT03391466

#### Diskussionspunkte

1. Die Überlegenheit einer CAR-T-Zell Therapie (axi-cel) gegenüber einer Standardtherapie mit autologer Stammzelltransplantation in der Behandlung frührezidivierender oder therapie-refraktärer DLBCL Patienten/innen wurde aktuell mit einer längeren Nachbeobachtungszeit bestätigt.
2. Zudem wies axi-cel einen Überlebensvorteil gegenüber der Standardtherapie auf. Dabei ist zu berücksichtigen, dass 57% aller Patienten/innen im Standardarm im Verlauf eine CAR-T-Zell Therapie erhalten haben und diese Fälle dem Standardarm zugerechnet wurden.
3. Somit legen die Daten nahe, dass der frühzeitige CAR-T-Zelleinsatz in der Behandlungskette wichtig ist und auch nicht durch spätere Gaben kompensiert werden kann.
4. Es traten weniger Todesfälle durch Progression im axi-cel Arm als im Vergleichsarm auf. Insgesamt war die CAR-T-Zell Therapie mit axi-cel gut verträglich und > 90% aller Patienten/innen in diesem Arm haben die geplante CAR-T-Zell Therapie erhalten. Dagegen erhielten nur knapp ein Drittel aller dem Standardarm zugeteilten Patienten(innen) am Ende auch die autologe Transplantation.
5. Gilead/Kite hat für ihr CAR-T-Zellprodukt bewiesen, dass der frühzeitige Einsatz im Rezidiv sinnvoll ist und damit einen neuen Standard gesetzt. Wir können mit Spannung auf die Erstliniendaten warten.

## Cilta-cel oder Standardbehandlung bei Lenalidomid-refraktärem Multiplem Myelom

J. San-Miguel et al., N Engl J Med. 2023 Jul 27;389(4):335-347. doi: 10.1056/NEJMoa2303379.

### Hintergrund

Ciltacabtagene autoleucel (cilta-cel) ist eine BCMA-gerichtete CAR-T-Zelltherapie mit belegter Wirksamkeit bei stark vorbehandelten Patienten/innen mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom (MM). In der vorliegenden CARTITUDE-4 Studie wurde nun die Wirksamkeit von Cilta-cel in früheren Behandlungslinien bei Patienten/innen mit Lenalidomid-refraktärer Erkrankung untersucht.

### Methoden

In dieser randomisierten, offenen Phase III Studie wurden Lenalidomid-refraktäre Patienten/innen entweder mit Cilta-Cel oder einer vom behandelnden Arzt gewählten Standardbehandlung therapiert. Alle Patienten/innen hatten zuvor ein bis drei Therapielinien erhalten. Der primäre Endpunkt war das Progressions-freie Überleben (PFS).

### Ergebnisse

Insgesamt wurden 419 Patienten/innen randomisiert (208 für die Behandlung mit Cilta-Cel und 211 für die Standardbehandlung). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,9 Monaten wurde das mediane PFS in der Cilta-Cel-Gruppe nicht erreicht und lag bei 11,8 Monaten in der Standardbehandlungsgruppe ( $P < 0,001$ ). Das PFS nach 12 Monaten betrug 75,9% in der Cilta-Cel-Gruppe und 48,6% in der Standardbehandlungsgruppe. Mehr Patienten/innen in der Cilta-Cel-Gruppe als in der Gruppe mit Standardbehandlung hatten ein sehr gutes Ansprechen (VGPR; 84,6% vs. 67,3%), ein vollständiges Ansprechen oder besser (73,1% vs. 21,8%), bzw. erreichten eine negative minimale Resterkrankung (60,6% vs. 15,6%).

Von den 176 Patienten/innen, die Cilta-Cel in der unbehandelten Population erhielten, wiesen 134 (76,1%) ein Zytokinfreisetzungssyndrom (Grad 3 oder 4, 1,1%; kein Grad 5), 8 (4,5%) ein Immun-Effektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (alle Grad 1 oder 2) auf. Ein Patient hatte Bewegungs- und neurokognitive Symptome (Grad 1), 16 (9,1%) hatten Hirnnervenlähmung (Grad 2, 8,0%;

Grad 3, 1,1%), und 5 (2,8%) hatten eine CAR-T-bedingte periphere Neuropathie (Grad 1 oder 2, 2,3%; Grad 3, 0,6%).

### Schlussfolgerungen

Eine einzelne Cilta-Cel-Infusion führte bei Patienten/innen mit Lenalidomid-refraktärem Multiplem Myelom und ein bis drei Vorthera-pien zu einem geringeren Risiko für das Fortschreiten der Erkrankung oder Tod als die Standardbehandlung

Finanziert von Janssen und Legend Biotech; CARTITUDE-4 ClinicalTrials.gov-Nummer, NCT04181827.

### Diskussionspunkte

1. Cilta-Cel ist neben Ide-Cel das zweite BCMA gerichtete CAR-T-Zell Produkt und befindet sich in dem Schweizer Zulassungsverfahren.
2. Cilta-Cel war der Standardtherapie bzgl. PFS signifikant überlegen. Dabei ist zu berücksichtigen, dass mit Darzalex-Pomalidomid-Dex (183 Pat.) bzw. Pomalidomid-Velcade-Dex (28 Pat.) zwei akzeptierte Therapieregime im Vergleichsarm eingesetzt wurden.
3. Knapp 75% aller Patienten/innen hatten bisher nur eine bzw. zwei Vorthera-pien und damit berücksichtigt die Studien Patientenpopulationen, die bisher nicht in der CAR-T-Zelltherapie Zulassung von Ide-Cel in der Schweiz erfasst werden.
4. Cilta-Cel weist die für CAR-T-Zellen typischen Nebenwirkungen wie CRS und ICANS auf, wobei höhergradige Komplikationen (Grad 3) gar nicht bzw. selten auftraten. Damit gilt die Therapie generell als sicher und gut verträglich.
5. Die Daten sind insgesamt überzeugend und belegen, dass der frühzeitige Einsatz einer CAR-T-Zell Therapie Sinn macht. Wir warten mit Spannung auf die Zulassung in der Schweiz.



Jetzt reinschauen!

[www.oncotalks.ch](http://www.oncotalks.ch)

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

Aktuelle Berichte über fachliche, politische  
und auch kontroverse Themen!



# REMISSION<sup>Δ</sup>

POWERED BY V

## VENCLYXTO<sup>®</sup> + Rituximab

### Die Perspektive für Ihre R/R-CLL-Patienten: Therapiefreiheit<sup>‡,1</sup>

Auch  
in der AML  
zugelassen<sup>#, 2</sup>

- Der einzige zugelassene BCL-2-Inhibitor<sup>3</sup>, der die Wiederherstellung der Apoptose in CLL-Zellen ermöglicht<sup>4</sup>
- Tiefes Ansprechen (uMRD) assoziiert mit längerem PFS<sup>\*,1</sup>
- 2-Jahre-Therapie für ein längeres Gesamtüberleben<sup>\*,1</sup>
- Gut charakterisiertes Verträglichkeitsprofil<sup>1</sup>



 **VENCLYXTO<sup>®</sup>**  
venetoclax tablets

<sup>Δ</sup> Mit VENCLYXTO<sup>®</sup> + Rituximab erreichen nach Einschätzung der Prüffärzte 62% der R/R-CLL-Patienten zu Ende der Kombinationstherapie eine uMRD im peripheren Blut.<sup>5</sup>

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

<sup>\*</sup> Im Vergleich mit Bendamustin + Rituximab.

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

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

1. Seymour JF, et al. Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood*. 2022;140(8):839–850. (incl. suppl).  
2. Fachinformation VENCLYXTO<sup>®</sup> (Venetoclax), [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch). 3. Hallek M, Al-Sawaf O. Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *Am J Hematol*. 2021 Dec 1;96(12):1679–1705. 4. Souers AJ et al., ABT-199, a potent and selective BCL-2-inhibitor, achieves antitumor activity while sparing platelets. *Nat Med*. 2013;19(2):202–208. 5. Seymour, J.F. et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med* 2018 378 (12), 1107–1120.

Die Referenzen können durch Fachpersonen bei [medinfo.ch@abbvie.com](mailto:medinfo.ch@abbvie.com) angefordert werden.

#### Kurzfassung Fachinformation VENCLYXTO<sup>®</sup> (Venetoclax)

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

Ausführliche Informationen, siehe Arzneimittel-Fachinformation: [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch)

**abbvie**

EHA 2023: rezidierte/refraktäre chronisch lymphatische Leukämie (R/R CLL)

## Finale MURANO-Langzeitanalyse bestätigt verlängertes OS bei R/R CLL

**Der vermehrte Einsatz zielgerichteter Wirkstoffe und die Anwendung von Kombinationstherapien hat bei chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) zu besseren Ergebnissen geführt (1). Die MURANO-Studie zeigte für Venclyxto® + Rituximab beim 5-Jahres-Update ein überlegenes progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben bei rezidivierender/refraktärer (R/R) CLL verglichen mit Bendamustin + Rituximab (1). Die finale Analyse dieser Studie mit einer 7-jährigen Follow-Up-Periode wurde am 28. Europäischen Kongress der European Hematology Association (EHA) 2023 präsentiert (2).**

Venclyxto® (Venetoclax) ist ein hochselektiver BCL-2-Inhibitor mit hohen Ansprechraten bei Patient:innen mit R/R-CLL und schlechten prognostischen Merkmalen (3). In der globalen, open-label, randomisierten Phase-III-Studie MURANO wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Venclyxto® + Rituximab (R)-Therapie gegenüber Bendamustin + Rituximab (B + R) bei Patient:innen mit R/R CLL untersucht. Die 5-Jahres-Daten zeigten eine signifikante Verlängerung des medianen progressionsfreien Überlebens (mPFS) und Gesamtüberlebens (OS) unter Venclyxto®+R [1]. Die finale Analyse der MURANO-Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7 Jahren wurde nun am diesjährigen EHA-Kongress vom 8.-11. Juni in Frankfurt am Main vorgestellt.

### PFS- und OS-Vorteil im 7-Jahres Follow-Up bestätigt (2)

389 Patient:innen mit R/R CLL wurden in der Hauptstudie im Verhältnis 1:1 in die Venclyxto®+R - oder die B+R-Gruppe randomisiert. Die 194 Studienteilnehmer in der Venclyxto®+R-Gruppe erhielten diese Therapie für 6 Monate und anschliessend eine Venclyxto®-Monotherapie bis 2 Jahre, während die Vergleichsgruppe eine B+R-Therapie für 6 Monate bekam. CLL-Patient:innen mit progredienter Erkrankung (PD) erhielten in der nachfolgenden Teilstudie Venclyxto®+R entweder erneut (Re-Exposition) oder als Crossover von der B+R-Gruppe (2). Die finale Analyse bestätigte mit 54,7 Monaten (95% KI: 52,3-59,9) ein verlängertes mPFS unter Venclyxto®+R verglichen zu 17,0 Monaten (95% KI: 15,5-21,7) unter B+R-Therapie. Zusätzlich

waren 23,0% (95% KI: 16,1- 29,9) der Patient:innen unter Venclyxto®+R nach 7 Jahren noch progressionsfrei, was in der B+R-Gruppe kein/e Patient:in erreichte. Auch der OS-Vorteil konnte bei der finalen Analyse bestätigt werden: Unter Venclyxto®+R betrug die OS-Rate 69,6% (95% KI: 62,8-76,5) gegenüber von 51,0% unter B+R (95% KI: 43,3-58,7) (2). Die mediane Zeit bis zur nächsten Behandlung (TTNT) war unter Venclyxto®+R deutlich länger als unter B+R (63,0 vs. 24,0 Monate), zudem benötigten 37,1% der Venclyxto®+R-Behandelten nach 7 Jahren Follow-up keine weitere CLL-Therapie (2).

### Gutes Gesamtansprechen nach Re-Exposition trotz Hochrisikomerkmale (2)

Bei Venclyxto®+R-Patient:innen mit nicht nachweisbarer minimaler Resterkrankung (uMRD) ohne PD am Ende der Behandlung (EOT) war das mPFS ab EOT mit 52,5 gegenüber 18,0 Monaten signifikant höher. Von 35 Patient:innen (29,7%), die am EOT als MRD-positiv eingestuft wurden, hatten 14 (16,9%) weder eine PD noch eine bestätigte MRD-Konversion zum 7-Jahres-Update. Die mediane Zeit bis zur MRD-Konversion betrug bei den 63 Betroffenen (75,9%) 19,4 Monate und die mediane Zeit von der Konversion bis zur PD 28,3 Monate (2). Von 34 CLL-Patient:innen mit PD, die in die Teilstudie eingeschlossen wurden, erhielten 25 Venclyxto®+R, wobei 92,0% von ihnen mindestens ein Hochrisikomerkmale aufwiesen (IGHV-unmutierte Erkrankung, genomische Komplexität, del(17p), TP53-Mutationen). Dennoch erreichten 56,0% in der Hauptstudie eine uMRD beim EOT und ihre Gesamtansprechrate

(ORR) nach erneuter Behandlung war mit 72,0% hoch; das mPFS lag bei 23,3 Monaten. Am Ende der re-initiierten Therapie erreichten 8 Patient:innen (32,0%) einen uMRD-Status. Keiner dieser Patient:innen konnte jedoch den uMRD-Status am Ende der Teilstudie aufrechterhalten. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse ( $\geq 20\%$ , alle Grade) bei Patient:innen, die mit Venclyxto®+R behandelt wurden, waren Neutropenie, Diarrhö und Infektionen der oberen Atemwege (4). Seit dem Datenstichtag nach 5 Jahren wurden keine neuen Sicherheitsrisiken festgestellt (2).

### Fazit

Die finale Langzeitanalyse der MURANO-Studie bestätigt die Vorteile von Venclyxto®+R gegenüber der B+R-Kombination hinsichtlich PFS und OS (2). Die Patient:innen waren median >3 Jahre (39 Monate) therapiefrei in Remission. Die ORR war bei erneuter Venclyxto®+R-Therapie nach einem Rezidiv hoch und die uMRD war auch in Hochrisikopopulationen noch erreichbar (2). Diese Daten unterstützen den Einsatz von Venclyxto®+R mit fester Behandlungsdauer bei R/R CLL und legen nahe, dass eine erneute Behandlung mit Venclyxto®+R eine praktikable Option für vorbehandelte Patient:innen darstellt.

Venclyxto® ist auch seit Dezember 2020 in Kombination mit Azacitidin (Aza), Decitabin (Dec) oder niedrig-dosierten Cytarabin bei unfitten AML-Patient:innen zugelassen, für die eine intensive Chemotherapie nicht infrage kommt, und wird in Kombination mit Aza oder Dec vergütet (4, 5).

### Literatur:

- Seymour, J.F., et al., Enduring undetectable MRD and updated outcomes in relapsed/refractory CLL after fixed-duration venetoclax-rituximab. *Blood*, The Journal of the American Society of Hematology, 2022. 140(8): p. 839-850.
  - Kater, A.P., et al., Final 7-year follow up and retreatment substudy analyses of MURANO: venetoclax-rituximab (VENR)-treated patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia (R/R CLL). Abstract S201 presented at the European Hematology Association Congress, June 8-11 2023, Frankfurt am Main.
  - Stilgenbauer, S., et al., Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial. *J Clin Oncol*, 2018. 36(19): p. 1973-1980.
  - Aktuelle Fachinformation Venclyxto®. [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).
  - Spezialitätenliste Venclyxto®. Bundesamt für Gesundheit. [www.spezialitaetenliste.ch](http://www.spezialitaetenliste.ch). Stand der Information: 06.07.2023.
- Die Referenzen können durch Fachpersonen bei [medinfo.ch@abbvie.com](mailto:medinfo.ch@abbvie.com) angefordert werden.

### IMPRESSUM

**Berichterstattung:** Dr. sc. nat. Katja Becker

**Redaktion:** Thomas Becker

**Quelle:** European Hematology Association (EHA) Congress, Frankfurt am Main, June 8-11, 2023

Inhaltlich verantwortet und finanziert von **AbbVie AG, Alte Steinhauserstrasse 14, Cham**  
© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach

Die Kurzfachinformationen von VENCLYXTO® finden Sie auf Seite 22

# SAKK AKTUELLE STUDIEN

Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) stellt in dieser Ausgabe eine Studie vor. Die SAKK ist eine Non-Profit-Organisation, die klinische Studien in der Onkologie durchführt. Bei Interesse für die hier vorgestellte Studie oder falls Sie eine Patientin oder einen Patienten zuweisen möchten, kontaktieren Sie bitte den Studienverantwortlichen (Coordinating Investigator) oder den Studienkoordinator (Clinical Project Manager).



Prof. Dr. med.  
Miklos Pless  
SAKK Präsident  
miklos.pless@ksw.ch

[+ Weitere Informationen zur SAKK](#)  
[www.sakk.ch](http://www.sakk.ch)

SAKK\_LuCa\_2

## Register und Studie zum EGFR-mutierten NSCLC

Im Rahmen des Projekts SAKK\_LuCa\_2 sollen Gesundheitsdaten von Patientinnen und Patienten erhoben werden, die an einem fortgeschrittenen, EGFR-mutierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) erkrankt sind.

Rund 13% aller NSCLC-Adenokarzinome weisen eine EGFR-Mutation auf. Bei der Behandlung des fortgeschrittenen, EGFR-mutierten NSCLC wurden in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte erzielt. Man weiss heute aber noch zu wenig über die Verträglichkeit der Wirkstoffe, die zur Therapie dieser Krankheit zugelassen sind. Auch über das Therapieansprechen und den Krankheitsverlauf bei Patientinnen und Patienten, die ausserhalb von Studien mit diesen Medikamenten behandelt werden, ist zu wenig bekannt. Ausserdem ändern sich die Algorithmen zur Therapie des fortgeschrittenen, EGFR-mutierten NSCLC in kurzen Abständen, da auf diesem Gebiet rasche Fortschritte erzielt und neue Medikamente entwickelt werden.

### Aufbau eines Registers

Aus diesen Gründen wird es immer wichtiger, Register-Projekte mit Personen durchzuführen, die wegen eines fortgeschrittenen, EGFR-mutierten NSCLC ausserhalb von klinischen Studien im normalen klinischen Alltag behandelt werden. Für solche Register braucht es entsprechende Daten. Das Projekt SAKK\_LuCa\_2 besteht aus zwei Teilen: Der erste Teil ist ein ebensolches Register, in dem gesundheitsbezogene Daten von Personen mit einem EGFR-mutierten NSCLC gesammelt werden. Im zweiten Teil, einer Studie, soll auf Basis von den im ersten Teil erhobenen Daten untersucht werden, wie diese Personen in der Schweiz behandelt werden und wie sie auf die gegebenen Therapien ansprechen. Es werden nur Daten gesammelt, die im Rahmen der normalen medizinischen Betreuung erhoben werden.

**Studienname:** SAKK\_LuCa 2: Retrospective and prospective registry of patients with metastatic NSCLC harboring typical and atypical EGFR mutations

**Teilnehmende Zentren:** Kantonsspital Aarau, Tumorzentrum Aarau - Hirslanden TZA, Kantonsspital Baden, St. Claraspital, EOC - Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Inselspital Bern, Kantonsspital Graubünden, Hôpital Fribourgeois - Hôpital Cantonal, Luzerner Kantonsspital, Kantonsspital St. Gallen, Kantonsspital Winterthur, Onkozentrum Zürich, Stadtsptial Triemli

**Coordinating Investigator:** Dr. med. Sabine Schmid, Inselspital Bern, Universitätsklinik für Medizinische Onkologie, [sabine.schmid@insel.ch](mailto:sabine.schmid@insel.ch)

**Supporting Coordinating Investigator:** Prof. Dr. med. Martin Früh, Kantonsspital St. Gallen, [martin.frueh@kssg.ch](mailto:martin.frueh@kssg.ch); Dr. med. Anna-Teresa Allemann, Kantonsspital Luzern, [annateresa.allemann@luks.ch](mailto:annateresa.allemann@luks.ch)

**Clinical Project Manager:** Gisela Müller, SAKK Kompetenzzentrum Bern, [trials@sakk.ch](mailto:trials@sakk.ch)



**Ziele der Analysen**

Die gesammelten Daten werden statistisch ausgewertet. Wichtige Ziele dieser Analysen bestehen darin, Überlebensraten, Therapiesequenzen, Ansprechraten und Nebenwirkungen in drei verschiedenen Kohorten zu beschreiben:

- ▶ Kohorte A: 60 Personen mit NSCLC und EGFR-Exon-20-Insertionsmutationen
- ▶ Kohorte B: 80 Personen mit NSCLC und klassischen EGFR-Mutationen mit Krankheitsprogression nach der Erstlinienbehandlung mit Osimertinib
- ▶ Kohorte C: 60 Personen mit NSCLC und anderen EGFR-Mutationen als Exon-20-Insertionsmutationen

Weiterhin sollen folgende Faktoren untersucht werden:

- ▶ Kumulative Inzidenzraten von Metastasen in Kohorte A (insgesamt und abhängig von der Art der Therapie)
- ▶ Situation in der Schweiz bezüglich der molekularen Testung von Patientinnen und Patienten mit NSCLC
- ▶ Molekulare Veränderungen bei Krankheitsprogression nach Erstlinienbehandlung mit Osimertinib

**Kommentar von Dr. med. Sabine Schmid**

Für Patienten mit einer typischen EGFR-Mutation stellt heute die Therapie mit dem Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) Osimertinib den etablierten Standard in der ersten Therapielinie dar. Bei Entwicklung einer Therapieresistenz unter Osimertinib ist der heutige Standard eine Chemotherapie oder, wenn sich molekulargenetisch neue zielgerichtet angehbare Alterationen als Resistenzmechanismus ergeben, eine erneute (meist zusätzliche) zielgerichtete Therapie. Bei Patienten mit atypischen EGFR-Mutationen ist die Datenlage weniger klar. Je nach Mutation wird auch hier in der ersten Linie mit einem EGFR-TKI therapiert; Tumore mit einer EGFR-Exon-20-Insertionsmutation sind jedoch resistent gegenüber den klassischen EGFR-TKIs und werden bislang primär mit Chemo(-Immun)-Therapie behandelt. In den letzten Jahren wurden in der Schweiz aber mehrere Substanzen nach Versagen der Chemotherapie zugelassen, die bei Exon-20-Insertionsmutationen in frühen Studien Aktivität gezeigt haben (Amivantamab und Mobocertinib). Ziel dieses Registers (SAKK\_LuCa\_2) ist es, die Therapiealgorithmen einerseits, andererseits insbesondere die Wirksamkeit und Toxizität von neuen Medikamenten in dieser seltenen Tumorentität bei Patientinnen und Patienten in der Schweiz ausserhalb von klinischen Studien zu erforschen.



Dr. med. Sabine Schmid

**ANKÜNDIGUNG**



**Vol. 13 – Ausgabe 06 – September 2023**

**Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?**

**FORTBILDUNG**

Management kleiner Nierentumore  
Sichelzellanämie  
Medikamentöse Therapie des metastasierten GIST's

**WISSEN AKTUELL**

SASRO-Kongress

**JOURNAL WATCH**

Solide Tumoren:  
Prof. Dr. med. Beat Thürlimann  
Hämato-Onkologie:  
Prof. Dr. med. Jakob Passweg



Across disease stages and tumor types

IN EARLY STAGES



IN LATE STAGES



LEAD THE WAY

to a chance for long-term survival and preserved QoL

\*Based on a minimal follow-up of 2 years in Melanoma, RCC, NSCLC, Mesothelioma, urothelial carcinoma, squamous cell carcinoma of the head and neck, classical Hodgkin lymphoma, MSI-H/dMMR CRC, gastric cancer and Esophageal squamous cell carcinoma and a median follow-up of 25.3 months for Opdualag in Melanoma.

1. OPDIVO® - Fachinformation, www.swissmedinfo.ch. 2. YERVOY® - Fachinformation, www.swissmedinfo.ch. 3. OPDUALAG® - Fachinformation, www.swissmedinfo.ch. 4. Wolchok JD et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. J Clin Oncol. 2022 Jan 10; 40(2):127-137. 5. Larkin et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Stage III/IV Melanoma: 5-Year Efficacy and Biomarker Results from CheckMate 238. Clin Cancer Res. 2023 Apr 14; 29(14):3145-3156. 6. Tawbi HA et al. Nivolumab (NIVO) plus relatlimab (RELA) vs NIVO in previously untreated metastatic or unresectable melanoma: 2-year results from RELATIVITY-047. Abstract number 9502. Oral presentation at the ASCO Annual Meeting, June 2-6, 2023, Chicago, IL. 7. Motzer et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer. 2022 Jun 1; 128(11):2085-2097. 8. Motzer RJ, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 Jul 23(7):888-899. 9. Motzer RJ et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. Cancer. 2020; 126: 4 155-4 167. 10. Peters S et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. Ann Oncol. 2022 Feb 3; 33(2):200-208. 11. Forde PM et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer N Engl J Med. 2022 May 26; 386(22):1973-1985. 12. Galsky M et al. Nivolumab in Patients with Advanced Platinum-resistant Urothelial Carcinoma: Efficacy, Safety, and Biomarker Analyses with Extended Follow-up from CheckMate 275. Clin Cancer Res. 2020 Oct 1; 26(19):5 120-5 128. 13. Armand et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. J Clin Oncol. 2018 May 10; 36(14):1428-1439. 14. Ferris RL, et al. Nivolumab vs Investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. Oral Oncol. 2018; 81:45-51. 15. Bokun et al. Nivolumab in previously treated advanced gastric cancer (ATTRACTION-2): 3-year update and outcome of treatment beyond progression with nivolumab. Gastric Cancer. 2021 Jul 24(4):946-958. 16. Kato, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab vs chemotherapy as first-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: 29-month follow-up from CheckMate 648. Presented at ASCO 2023, Jan 19-21, Abstract number 290. 17. Kelly et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. N Engl J Med. 2022; 384:1919-1923. 18. Andre T, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142. Ann Oncol. 2022 Oct 13; 33(10):1052-1060. 19. Cella et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Feb 20(2):297-310. 20. Scherpereel, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy for the treatment of unresectable malignant pleural mesothelioma: patient-reported outcomes in CheckMate 743. Lung Cancer. 2022 Mar 21; 167:8-16. 21. Cella et al. Patient-reported outcomes with first-line nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma treated in CheckMate 9ER: an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 Feb 23(2):292-303. 22. Witjes et al. Health-related Quality of Life with Adjuvant Nivolumab After Radical Resection for High-risk Muscle-invasive Urothelial Carcinoma: Results from the Phase 3 CheckMate 274 Trial. EUROPEAN UROLOGY ONCOLOGY 5 (2022) 553-563. 23. Larkin J et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2019 Oct 17; 381(16):1 535-1 546 (Supplement). 24. Felip E, Wang C, Culezanu T-E, et al. Nivolumab plus platinum-doublet chemotherapy versus chemotherapy as neoadjuvant treatment for resectable non-small cell lung cancer: health-related quality of life outcomes from CheckMate 816. Presented at the The European Society for Medical Oncology (ESMO), Sept 9-13 2022, Paris, France. Literature on request

OPDIVO® (nivolumab): 1- a) Treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung carcinoma (NSCLC) after previous chemotherapy. In adult patients: b) First-line treatment for unresectable malignant mesothelioma with non-epithelial histology or with epithelial histology and a PD-L1 expression ≥ 1% in combination with ipilimumab. c) Advanced (unresectable or metastatic) melanoma for monotherapy or combination with ipilimumab. d) Adjuvant treatment of melanoma with involvement of lymph nodes or metastatic disease who have undergone complete resection. e) Advanced (unresectable or metastatic) renal cell carcinoma (RCC) (previously untreated) with the intermediate/poor-risk profile in combination with ipilimumab or with cabozantinib. f) Advanced renal cell carcinoma (RCC) after previous anti-angiogenic therapy. g) Relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (CHL) after autologous stem cell transplant (ASCT) and treatment with brentuximab vedotin. h) Recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck after platinum-based therapy. i) Mismatch repair deficient (dMMR) or microsatellite instability high (MSI-H) metastatic colorectal carcinoma with monotherapy or combination with ipilimumab after prior fluoropyrimidine-based therapy in combination with irinotecan or oxaliplatin. j) Locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma after prior platinum-containing chemotherapy. k) Adjuvant treatment of patients with muscle-invasive urothelial carcinoma (MIUC) with PD-L1 expression ≥ 1%, who are at high risk of recurrence based on pathologic evidence (see "Properties/Effects") after undergoing complete (R0) radical resection of MIUC and who received neo-adjuvant cisplatin chemotherapy or have not received neo-adjuvant cisplatin chemotherapy and are not eligible for or refused adjuvant cisplatin chemotherapy. l) Advanced recurrent gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma after two or more prior systemic therapies. m) Adjuvant treatment of completely resected esophageal or gastro-esophageal junction cancer (EG/JGC) with pathological residual disease after prior neo-adjuvant radio-chemotherapy. n) Advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (OSCC) (first-line) with PD-L1 expression ≥ 1% not amenable to curative treatment, in combination with ipilimumab or in combination with fluoropyrimidine- and cisplatin-based chemotherapy. P: The following dosages are recommended: a), d), e), f), g), i), j), k), l) OPDIVO: monotherapy, in combination with cabozantinib or in combination with fluoropyrimidine- and cisplatin-based chemotherapy 240 mg intravenously (iv) over 30 minutes (2xw). m) OPDIVO 240 mg q2w over the course of 16 weeks, followed by 480 mg q4w, iv over 30 minutes. P: in combination with ipilimumab: OPDIVO 1 mg/kg iv over 30 minutes in combination with ipilimumab 3 mg/kg iv over 90 minutes q3w for the first 4 doses, followed by the single-agent phase with OPDIVO. a) combination with ipilimumab: 3 mg/kg nivolumab iv over 30 minutes in combination with 1 mg/kg ipilimumab iv over 30 minutes q3w for the first 4 doses, followed by the single-agent phase with OPDIVO. b) combination with ipilimumab: OPDIVO 3 mg/kg iv over 30 minutes q2w in combination with ipilimumab 1 mg/kg iv over 30 minutes q6w. For maximal treatment duration and further information, see product information (PI). C: Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. WEP: OPDIVO® is associated with immune-mediated adverse effects that are likely due to the drug's mechanism of action and occur more frequently in combination with ipilimumab. The following immune-mediated adverse reactions may occur, among others: Pneumonitis, colitis, hepatitis, nephritis or renal dysfunction, endocrinopathies, skin reactions, encephalitis, myocarditis. Caution in patients with autoimmune disease and in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) or other transplants. Infusion reactions, hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH), autoimmune hemolytic anemia may occur. Hepatotoxicity and thromboembolic events may occur in combination with cabozantinib. DME: For OPDIVO: monotherapy or in combination with ipilimumab: infections, decreased hemoglobin, decreased blood cell count, eosinophilia, infusion related reaction: hypersensitivity, anaphylactic reaction, sarcoidosis, hypothyroidism, hyperthyroidism, hyperglycaemia, adrenal insufficiency, hypopituitarism, hypophysitis, thyroiditis, diabetes mellitus, hypoglycaemia, decreased appetite, electrolyte imbalance, decreased weight, dehydration, peripheral neuropathy, headache, dizziness, paraesthesia, uveitis, blurred vision, conjunctivitis, tachycardia, hypertension, pneumonitis, dyspnea, cough, pleural effusion, diarrhoea, nausea, constipation, pyrexia, oedema, pain, influenza-like illness, chills. For OPDIVO in combination with cabozantinib, in addition: hypophosphatemia, hypomagnesaemia, increased liver enzymes, increased total bilirubin, hepatitis, rash, pruritus, vitiligo, dry skin, erythema, alopecia, arthralgia, arthritis, muscular weakness, increased creatinine, renal failure, fatigue, pyrexia, oedema, pain, influenza-like illness, chills. For OPDIVO in combination with fluoropyrimidine- and cisplatin-based chemotherapy, in addition: increased total bilirubin, hepatitis, rash, pruritus, vitiligo, alopecia, dry skin, muscle spasms, arthritis, myositis, rhabdomyolysis, skin failure, increased creatinine, renal failure, injection site reaction, pyrexia, chills, asthenia, oedema, pain, influenza-like illness (symptoms). PF: 5 mg/ml concentrate for solution for infusion, vial of 50 mg/10 ml and 200 mg/40 ml. A.K.A.: AH: Bristol-Myers Squibb SA, Hinterbergstrasse 16, 6312 Steinhilbers. Version: 05/2023.

YERVOY® (ipilimumab): 1- Adult patients and adolescents from 12 years old: a) Advanced (unresectable or metastatic) melanoma. Adult patients: b) Previously untreated patients with intermediate/poor risk advanced (unresectable or metastatic) renal cell carcinoma in combination with nivolumab. c) Mismatch repair deficient (dMMR) or microsatellite instability high (MSI-H) metastatic colorectal carcinoma in combination with nivolumab after prior fluoropyrimidine-based therapy in combination with irinotecan or oxaliplatin. d) Unresectable advanced mesothelioma (first-line) with non-epithelial histology or with epithelial histology and a PD-L1 expression ≥ 1% in combination with ipilimumab. e) Advanced (unresectable or metastatic) esophageal squamous cell carcinoma (OSCC) (first-line) with PD-L1 expression ≥ 1%, not amenable to curative treatment, in combination with nivolumab. P: The following dosages are recommended: a) YERVOY® 3 mg/kg intravenously (iv) over 90 minutes q3w for a total of 4 doses. b) 1 mg/kg nivolumab iv over 30 minutes in combination with 3 mg/kg YERVOY® iv over 90 minutes q3w for the first 4 doses. Followed by nivolumab 240 mg iv over 30 minutes q2w. c) 3 mg/kg nivolumab iv over 30 minutes q2w. d) 3 mg/kg nivolumab iv over 30 minutes q2w. e) 3 mg/kg nivolumab iv over 30 minutes q2w in combination with 1 mg/kg YERVOY® iv over 30 minutes q3w. For information on treatment duration and more details see the product information. C: Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. WEP: YERVOY® is associated with inflammatory side effects due to increased or excessive immune activity (immune-mediated side effects), which are likely due to the mechanism of action of the drug. Among others, the following immune-mediated side effects may occur: gastrointestinal, cutaneous, neurological side effects, hepatotoxicity, immune-mediated endocrinopathy. When YERVOY® is used in combination with nivolumab, the following additional immune-mediated side effects may occur: Nephritis, renal dysfunction and other immune-mediated adverse reactions. Caution in patients with autoimmune disease on a controlled sodium diet, and in patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). Caution with concomitant or sequential use of vemurafenib. Infusion reactions: hemophagocytic lymphohistiocytosis may occur. UAE: Infections, infusion related reaction: hypersensitivity, decreased blood cell count, eosinophilia, decreased hemoglobin, hypotension, hypophysitis, hypothyroidism, adrenal insufficiency, hypophysitis, diabetes mellitus, hypoglycaemia, decreased appetite, dehydration, electrolyte imbalance, weight decreased, confusional state, peripheral sensory neuropathy, dizziness, lethargy, paraesthesia, blurred vision, conjunctivitis, tachycardia, hypertension, pneumonitis, dyspnea, pleural effusion, cough, diarrhoea, vomiting, dry mouth, lipase increased, stomatitis, dysphagia, abnormal liver function, hepatitis, rash, pruritus, vitiligo, alopecia, dry skin, muscle spasms, arthritis, myositis, rhabdomyolysis, skin failure, increased creatinine, renal failure, injection site reaction, pyrexia, chills, asthenia, oedema, pain, influenza-like illness (symptoms). PF: 5 mg/ml concentrate for solution for infusion, vial of 50 mg/10 ml and 200 mg/40 ml. A.K.A.: AH: Bristol-Myers Squibb SA, Hinterbergstrasse 16, 6312 Steinhilbers. Version: 04/2023.

OPDUALAG® (nivolumab and relatlimab): 1- This drug is subject to additional monitoring. For more information, see the OPDUALAG® product information at www.swissmedinfo.ch. 1- First-line treatment of adults with unresectable or metastatic melanoma with a PD-L1 expression < 1%. P: The following dosage is recommended: OPDUALAG® (480 mg Nivolumab and 160 mg Relatlimab) intravenously (iv) over 30 minutes q4w. For more details see the product information (PI). C: Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. WEP: OPDUALAG® is associated with inflammatory adverse reactions resulting from increased or excessive immune activity, likely to be related to its mode of action. The following immune-related adverse reactions can occur: pneumonitis, colitis, hepatitis, nephritis and renal dysfunction, endocrinopathies, skin adverse reactions, myocarditis and others. Solid organ transplant rejection, haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) before or after allogeneic HSCT and infusion reactions have been reported. For additional warnings, see the PI. UAE: Upper respiratory tract infection, folliculitis. Reduced number of blood cells, blood lactate dehydrogenase increased, hypothyroidism, adrenal insufficiency, hypothyroidism, thyroiditis, electrolyte imbalance, decreased appetite, diabetes mellitus, weight decreased, hypoglycaemia, hyperkalemia, hypocalcaemia, hypomagnesaemia, hypophosphatemia, hypomagnesaemia, increased amylase, gastrointestinal haemorrhage, colitis, constipation, dry mouth, gastroesophageal reflux disease, stomatitis, dyspepsia, paracetamol, abnormal hepatic function, increased liver enzymes, increased total bilirubin, hepatitis, rash, pruritus, dermatitis, erythema, vitiligo, alopecia, night sweats, dry skin, muscle spasms, arthritis, myositis, rhabdomyolysis, skin failure, increased creatinine, renal failure, injection site reaction, pyrexia, chills, asthenia, oedema, pain, influenza-like illness (symptoms). PF: 5 mg/ml concentrate for solution for infusion, vial of 50 mg/10 ml and 200 mg/40 ml. A.K.A.: AH: Bristol-Myers Squibb SA, Hinterbergstrasse 16, 6312 Steinhilbers. Version: 12/2022.

Public Summary SwissPAR vom 13.06.2023

## Opdualag® (Wirkstoffe: Nivolumab, Relatlimab)

Erstzulassung in der Schweiz: 23.12.2022  
Arzneimittel (Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) zur Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit Melanom mit einer PD-L1-Expression unter 1%

### Über das Arzneimittel

Das Arzneimittel Opdualag enthält die bei den monoklonalen Antikörper (immunologisch aktive Proteine) Nivolumab und Relatlimab.

Opdualag wird bei Erwachsenen zur Behandlung von nicht resezierbarem (chirurgisch nicht entfernbar oder metastasiertem (mit Bildung von Krebszellablegern) Melanom mit einer PD-L1-Expression unter 1 % angewendet.

Opdualag wurde im Rahmen des «Project Orbis» zugelassen. Project Orbis ist ein von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA koordiniertes Programm für vielversprechende Krebsbehandlungen. Es bietet einen Rahmen für die gleichzeitige Einreichung und Prüfung von Krebsmedikamenten durch mehrere internationale Partnerbehörden verschiedener Länder. Damit wird das Ziel verfolgt, Patientinnen und Patienten einen schnelleren Zugang zu innovativen Krebsbehandlungen zu ermöglichen. Zurzeit sind die Zulassungsbehörden von Australien (TGA), Brasilien (ANVISA), Israel (MOH), Kanada (HC), Singapur (HSA), Schweiz (Swissmedic) und dem Vereinigten Königreich (MHRA) im Project Orbis vertreten.

### Wirkung

Opdualag enthält in einer fixen Kombination den bereits bekannten Wirkstoff Nivolumab (ein sogenannter PD-1-Hemmstoff) und den neuen Wirkstoff Relatlimab, einen LAG-3-Hemmstoff.

PD-1 (programmierter Zelltod-1 / Programmed cell death protein 1) ist ein Rezeptor (Zielstelle) auf Immunzellen. Diese Immunzellen dienen der körpereigenen Abwehr. Bei Aktivierung des Rezeptors durch ein PD-L1 (PD-Ligand 1) – ein Protein – wird die Immunantwort des Körpers verringert.

Bestimmte Krebszellen können ein solches PD-L1-Oberflächenprotein ausbilden, das dann die Immunantwort des Körpers auf die Tumorzellen vermindert. Die Blockierung der Bindung des PD-L1 an den PD-1 Rezeptor durch einen PD-1 Hemmstoff, wie Nivolumab, führt somit zu einer erhöhten Aktivität des körpereigenen Abwehrsystems gegenüber dem Tumorgewebe.

Die Hemmung von LAG-3 (Lymphocyte activation gene-3) durch Relatlimab bewirkt über einen anderen Mechanismus ebenfalls eine erhöhte Aktivität des körpereigenen Abwehrsystems gegen den Tumor.

### Anwendung

Opdualag mit den Wirkstoffen Nivolumab und Relatlimab ist rezeptpflichtig. Opdualag ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusion in einer Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat mit 240 mg Nivolumab und 80 mg Relatlimab erhältlich. Die empfohlene Dosierung

von Opdualag (480 mg Nivolumab und 160 mg Relatlimab) wird alle 4 Wochen als Infusion in die Vene über 30 Minuten verabreicht.

### Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Opdualag wurde in einer Studie (RELATIVITY-047) mit 714 Patientinnen und Patienten mit zuvor unbehandeltem metastasiertem oder nicht resezierbarem Melanom untersucht. 355 Personen erhielten Nivolumab in Kombination mit Relatlimab und 359 Personen erhielten nur Nivolumab (Monotherapie). In beiden Gruppen wurde die Konzentration an PD-L1-Protein bestimmt, die das Tumorgewebe bildete. Alle Patientinnen und Patienten wurden bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten nicht akzeptabler unerwünschter Wirkungen mit den jeweiligen Therapien behandelt.

Die Wirksamkeit der Therapie wurde anhand des progressionsfreien Überlebens (PFS<sup>1</sup>) bestimmt. Nach 12 Monaten war bei 42 % der Patientinnen und Patienten in der Kombinationsgruppe mit einem PD-L1-Wert unter 1 % noch kein PFS-Ereignis eingetreten, verglichen zu 25% in der Nivolumab-Gruppe. Das mediane<sup>2</sup> PFS lag bei 6.4 Monaten in der Gruppe mit Nivolumab plus Relatlimab und bei 2.9 Monaten in der Nivolumab-Gruppe.

Das mediane Gesamtüberleben (overall survival, OS)<sup>3</sup> war zum Zeitpunkt der Studiauswertung in der Kombinationsgruppe noch nicht erreicht und betrug 27 Monate in der Nivolumab-Gruppe.

### Vorsichtsmassnahmen, unerwünschte Wirkungen & Risiken

Opdualag darf bei einer Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der Hilfsstoffe nicht angewendet werden.

Die häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen waren Ermüdung (39%), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (28%), Hautausschlag (22%), Juckreiz (20%) und Gliederschmerzen (20%). Immunvermittelte unerwünschte Wirkungen, wie zum Beispiel entzündliche Veränderungen der Lunge (Pneumonitis), der Leber (Hepatitis) oder des Herzmuskelgewebes (Myokarditis), können auch nach Absetzen der Therapie auftreten, daher sollten die Patientinnen und Patienten weiterhin für mindestens 5 Monate kontinuierlich überwacht werden. Alle Vorsichtsmassnahmen, Risiken und weitere mögliche unerwünschte Wirkungen sind in der Fachinformation aufgeführt.

### Begründung des Zulassungsentscheids

Die RELATIVITY-047-Studie zeigte eine Verbesserung des PFS sowie des OS durch die Kombination von Nivolumab und Relatlimab im Vergleich zur Monotherapie mit nur Nivolumab bei Patientinnen und Patienten mit einem zuvor unbehandelten metastasiertem oder nicht resezierbarem Melanom, die eine PD-L1-Expression unter 1% haben.

Unter Berücksichtigung aller Risiken und Vorsichtsmassnahmen und aufgrund der vorliegenden Daten überwiegen die Vorteile



von Opdualag die Risiken. Swissmedic hat daher das Arzneimittel Opdualag mit den Wirkstoffen Nivolumab und Relatlimab für die Schweiz zugelassen.

### Weitere Informationen zum Arzneimittel

Information für medizinisches Fachpersonal: Fachinformation Opdualag® auf [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)

Weitere Fragen beantworten Gesundheitsfachpersonen.

1. PFS: Progressionsfreies Überleben (PFS, progression-free survival): Zeitspanne zwischen dem Start einer Behandlung oder einer klinischen Studie und dem Beginn des Fortschreitens der Krankheit oder dem Tod der Patientin oder des Patienten.

2. Median: Der Wert, der genau in der Mitte einer Datenverteilung liegt, nennt sich Median oder Zentralwert. Die eine Hälfte aller Daten ist immer kleiner, die andere grösser als der Median.
3. Gesamtüberleben (OS, overall survival): Das Gesamtüberleben bezeichnet die Zeitspanne zwischen Therapiebeginn und Tod des Patienten bzw. der Patientin.

Der Stand dieser Information entspricht demjenigen des SwissPAR. Neue Erkenntnisse über das zugelassene Arzneimittel fliessen nicht in den Public Summary SwissPAR ein. In der Schweiz zugelassene Arzneimittel werden von Swissmedic überwacht. Bei neu festgestellten unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder anderen sicherheitsrelevanten Signalen leitet Swissmedic die notwendigen Massnahmen ein. Neue Erkenntnisse, welche die Qualität, die Wirkung oder die Sicherheit dieses Medikaments beeinträchtigen könnten, werden von Swissmedic erfasst und publiziert. Bei Bedarf wird die Arzneimittelinformation angepasst.

## Neuzulassung

### Zepzelca, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Lurbinectedinum)

<b>Name Arzneimittel</b>	Zepzelca, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
<b>Name des Wirkstoffs / der Wirkstoffe</b>	Lurbinectedinum
<b>Dosisstärke und Darreichungsform</b>	4 mg, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
<b>Anwendungsgebiet / Indikation</b>	ZEPZELCA ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC) indiziert, bei denen nach vorheriger platinhaltiger Therapie und einem anschliessenden chemotherapiefreien Intervall (CTFI) von $\geq 30$ Tagen eine Progression eingetreten ist und bei denen keine Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) vorliegen..
<b>ATC Code</b>	L01XX69
<b>IT-Nummer / Bezeichnung</b>	07.16.0./Cytostatica
<b>Zulassungsnummer/n</b>	67729
<b>Zulassungsdatum</b>	07.03.2023
	Für vollständige Informationen zum Präparat ist die Fachinformation zu konsultieren.

## Benchmarking-Studie 2022: Internationaler Vergleich der Schweizer Zulassungszeiten

Swissmedic und die pharmazeutischen Firmen haben bereits zum 10. Mal die Benchmarking Studie der Durchlaufzeiten für die Zulassung von Humanarzneimitteln durchgeführt. Die Gegenüberstellung der Zulassungszeiten der European Medicines Agency (EMA), der US Food and Drug Administration (FDA) und Swissmedic erlauben es, die Leistung der Swissmedic als kleine, unabhängige Zulassungsbehörde mit den Leistungen der grossen internationalen Referenzbehörden direkt zu vergleichen.

Die Analyse der Durchlaufzeiten für Neuanmeldungen neuer aktiver Substanzen (NA NAS) zeigt in 2022 über alle Verfahren einen leicht höheren Zeitbedarf auf, die medianen Zeiten von Swissmedic liegen jedoch mit der EMA gleich auf. Die Verzögerungen werden auf die erhöhte Ressourcenbelastung in den Pandemie Jahren 2020/2021 zurückgeführt, als Gesuche für Arzneimittel zur Bekämpfung oder Prävention der Pandemie zu Lasten anderer innovativer Neuanmeldungen prioritär behandelt wurden.

Die zeitlichen Verzögerungen bei der Zulassung von NA NAS gegenüber EMA und FDA haben sich jedoch verringert: Submission Gap<sup>1</sup> und Approval Gap<sup>2</sup> haben im Vergleich zum letzten Jahr insgesamt abgenommen. Dies wird in erster Linie auf die internationalen Verfahren im Access Consortium und im Project Orbis sowie die vermehrten befristeten Zulassungen zurückgeführt.

Weitere Trends und Erkenntnisse aus der Studie sind im Executive Summary zusammengefasst:

[www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/authorisations/informationen/benchmarking-studie-2022.html](http://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/humanarzneimittel/authorisations/informationen/benchmarking-studie-2022.html)

Im Zusammenhang möchte Swissmedic auch auf die jüngste Publikation des Centre for Innovation in Regulatory Science (CIRS) aufmerksam machen: Das R&D Briefing 88 – New drug approvals in six major authorities 2013-2022 (<https://cirsci.org>) vergleicht die Zulassungszeiten von Swissmedic mit denjenigen von Europa, Japan, Kanada und Australien und der USA (Figure 1). Beim Vergleich des Executive Summary und dem R&D Briefing 88 von CIRS ist zu beachten, dass die Einschlusskriterien für Gesuche nicht identisch sind, was zu kleineren numerischen Abweichungen führt.

1. Der Submission Gap ist definiert als die Zeit (Median) zwischen dem Datum der Einreichung bei der Referenzbehörde und dem Datum der Einreichung bei Swissmedic.
2. Der Approval Gap ist definiert als die Zeit (Median) zwischen dem Genehmigungsdatum der Referenzbehörde und dem Genehmigungsdatum von Swissmedic.



**NUBEQA®**  
(Darolutamid)

**Kassenzulässig bei mHSPC\***

**1**

**REDUKTION DES  
STERBERISIKOS UM 32.5%<sup>†,1</sup>**

**2**

**VERZÖGERUNG DER ZEIT BIS  
ZUM CRPC UM 64%<sup>†,1</sup>**

**3**

**VOORTEILHAFTES SICHERHEITSPROFIL<sup>§,1,2</sup>**

**GAME CHANGER:  
die NUBEQA® Kombination in mHSPC<sup>#,1-3</sup>**

\* Kassenzulässig mit Limitatio (Auszug): in Kombination mit Docetaxel und ADT bei Patienten mit high-vol/high-risk mHSPC mit ECOG 0-1 ([www.spezialitätenliste.ch](http://www.spezialitätenliste.ch)).

† im Vergleich zu Docetaxel mit ADT + Placebo

§ NUBEQA® in Kombination mit Docetaxel führte zu den unerwünschten Wirkungen Hypertonie inklusive hypertensivem Notfall, AST erhöht, ALT erhöht, Bilirubin erhöht und Hautausschlag. In der ARASENS Studie führte die Zugabe von NUBEQA® mit Ausnahme von Hautausschlag und Hypertonie zu keiner signifikant erhöhten zusätzlichen Toxizität versus Docetaxel + ADT.

# NUBEQA® ist als einziger Androgen Rezeptor Inhibitor in der Schweiz zugelassen zur Behandlung von mHSPC Patienten in Kombination mit Docetaxel und ADT. Die Zulassungsstudie erfolgte im Vergleich zu Docetaxel und ADT, es gibt keine Head-to-Head Studie versus ARPI + ADT.

CRPC: kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom

**Referenzen:**

1. Smith MR, et al. ARASENS: Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2022;386(12):1132-1142. 2. Fachinformation NUBEQA®; [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). 3. Schaeffer E, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Prostate Cancer, Version 1.2023 (Sept. 2022). Available at [https://www.nccn.org/professionals/physi\\_ian\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physi_ian_gls/pdf/prostate.pdf). Last accessed: January 2023.

Die referenzierten Daten, resp. Publikationen werden auf Anfrage zur Verfügung gestellt.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Fachinformation/Patienteninformation NUBEQA® auf [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).

**Gekürzte Fachinformation NUBEQA®**

**Wirkstoff:** Darolutamidum. **Indikation:** NUBEQA®, in Kombination mit Docetaxel und Androgendepriprivationstherapie (ADT), ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem, hormon-sensitivem Prostatakarzinom (mHSPC), für die eine Docetaxel-Therapie angezeigt ist. NUBEQA®, in Kombination mit einer ADT, ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom (nmCRPC), bei denen ein hohes Risiko für eine Entwicklung von Metastasen besteht (insbesondere PSADT ≤10 Monate).

**Dosierung/Anwendung:** 600 mg (zwei 300 mg Filmtabletten) zweimal täglich mit einer Mahlzeit (Gesamtdosis 1200 mg pro Tag). Patienten unter NUBEQA® sollten auch gleichzeitig ein LHRH-Analogon erhalten oder sich einer bilateralen Orchiektomie unterzogen haben. Patienten mit mHSPC sollten die Behandlung mit NUBEQA® in Kombination mit 6 Zyklen Docetaxel beginnen. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. Frauen die schwanger sind oder schwanger werden können. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Bei Anstieg der Lebertransaminasen, die auf eine durch NUBEQA® bedingte idiosynkratische arzneimittelinduzierte Leberschädigung hindeuten, ist NUBEQA® dauerhaft abzusetzen. ADT kann das QT-Intervall verlängern. Bei Risikofaktoren oder Begleitmedikationen, die das QT-Intervall verlängern, sollte eine EKG-Überwachung in Betracht gezogen werden. Hochwirksame Verhütung bei sexuell aktiven Patienten anwenden. Möglicher Einfluss auf die Knochendichte durch Langzeit-Testosteronsuppression während Behandlung mit NUBEQA®. Sicherheit von NUBEQA® bei Patienten mit klinisch relevanter kardiovaskulärer Erkrankung in den letzten 6 Monaten nicht erwiesen. Einzunehmende Dosis ist nahezu «natriumfrei». Keine Anwendung bei hereditärer Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption. **Unerwünschte Wirkungen:** Sehr häufig: Fatigue, Hypertonie inklusive gelegentlich hypertensivem Notfall, Hautausschlag, Neutrophilenzahl erniedrigt, AST erhöht, ALT erhöht, Bilirubin erhöht; Häufig: Schmerzen (Extremitäten, Muskel, Skelettsystem), Frakturen, Ischämische Herzerkrankung, Herzinsuffizienz. **Interaktionen:** Inhibitor von BCRP, OATP 1B1 und 1B3, bei gleichzeitiger Anwendung mit entsprechenden Substraten Empfehlungen in der respektiven Fachinformation befolgen. Schwacher CYP3A4-Induktor. Substrat von CYP3A4, P-Gp und BCRP. Anwendung starker CYP3A4-Induktoren und P-Gp-Induktoren während der Behandlung mit NUBEQA® sollte vermieden werden. **Abgabekategorie: B. Zulassungsinhaber:** Bayer (Schweiz) AG, Uetlibergstrasse 132, 8045 Zürich. Ausführliche Informationen sind der publizierten Arzneimittelinformation auf [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch) zu entnehmen. MA-M\_DAR-CH0140-1 01/2023

Bayer (Schweiz) AG Uetlibergstrasse 132 8045 Zürich  
[www.bayer.com](http://www.bayer.com)



# Wirksamkeit und Sicherheit von Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel in der Phase-3-Studie ARASENS

Die Standardbehandlung für Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakrebs umfasst die Ergänzung der Androgenzugstherapie (ADT) entweder durch Docetaxel oder einen Inhibitor des Androgenrezeptor-Signalwegs (1-4). In zwei randomisierten Phase-3-Studien mit derartigen Patienten war die Gesamtüberlebenszeit bei denjenigen, die Docetaxel plus ADT erhielten, länger als bei denjenigen, die nur die ADT erhielten (5-8). Darauf folgende randomisierte Phase-3-Studien haben gezeigt, dass die zusätzliche Gabe eines Inhibitors des Androgenrezeptorsignalwegs (Abirateron, Enzalutamid oder Apalutamid) zur ADT einen grösseren klinischen Nutzen ergab als die alleinige ADT (9-12). Die beiden Phase-3-Studien zur Kombinationstherapie mit einem Inhibitor des Androgenrezeptorsignalwegs, ADT und Docetaxel, PEACE-1 und ENZAMET haben widersprüchliche Ergebnisse gezeigt: In PEACE-1 war die Gesamtüberlebenszeit unter einer Therapie mit Abirateron in Kombination mit ADT und Docetaxel länger als bei Patienten, die eine ADT und Docetaxel allein erhielten (13). Im Gegensatz dazu zeigte eine Subgruppenanalyse der ENZAMET-Studie, dass die Überlebenszeit mit Enzalutamid, ADT und Docetaxel nicht länger war als mit ADT und Docetaxel allein (12).

## Darolutamid ein strukturell unterschiedlicher Androgenrezeptor Inhibitor

Darolutamid ist ein Androgenrezeptor-Antagonist mit einer besonderen Struktur, der aufgrund seiner geringen Durchdringung der Blut-Hirn-Schranke das Potenzial für weniger und weniger schwerwiegende toxische Wirkungen als Apalutamid und Enzalutamid und begrenztem Potenzial für klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln bietet (14-17). Studien mit Prostatakrebs-Patienten, einschliesslich der Phase-3-Studie ARAMIS bei Patienten mit nicht-metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakrebs, haben gezeigt, dass Darolutamid eine starke Antitumor-Wirksamkeit aufweist (18-22). In der ARAMIS Studie war das mediane metastasenfremde Überleben bei denjenigen Patienten, die Darolutamid in Kombination mit einer ADT erhielten, um beinahe 2 Jahre länger und das Sterberisiko war um 31 % niedriger als bei den Patienten, die Placebo in Kombination mit einer ADT erhielten. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse war in beiden Gruppen ähnlich (21,22).

In der Phase-3-Studie ARASENS wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Darolutamid

zusätzlich zur ADT plus Docetaxel bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakrebs untersucht (23).

Dr. Maha Hussain präsentierte die Daten von ARASENS im Hinblick auf Krankheitsvolumen und Krankheitsrisiko am ASCO GU 2023. Darolutamid verringerte in Kombination mit ADT und Docetaxel das Sterberisiko bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs signifikant um 32,5% (HR 0,68; 95% CI: 0,57-0,80) im Vergleich zu Placebo + ADT + Docetaxel, wobei die Inzidenz behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse in den beiden Gruppen insgesamt ähnlich war (23). Die Wirkung von Darolutamid auf das Gesamtüberleben war in allen vordefinierten Untergruppen, einschliesslich de novo und rezidivierender Erkrankung, konsistent. Bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs liefern die Ergebnisse auf der Grundlage des Krankheitsvolumens und des Risikos zusätzliche Informationen für die Kliniker. In der auf der ASCO GU-Jahrestagung 2023 von Dr. Hussain und Kollegen vorgestellten Post-hoc-Analyse der ARASENS-Studie wurden die Auswirkungen von Krankheitslast und -risiko auf die Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse untersucht.

## Patienten und Methoden

Es kamen erwachsene Patienten für die Teilnahme an der ARASENS-Studie in Frage, wenn sie an metastasierendem Prostatakrebs (über die regionalen Lymphknoten hinaus) litten und nach Einschätzung des Prüfarztes für eine ADT und Docetaxel in Frage kamen.

Die demografischen Ausgangsdaten und Patientencharakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des Krankheitsvolumens und der Risikountergruppen sehr ausgewogen. Von den Patienten mit grossvolumiger Erkrankung hatten die meisten Knochenmetastasen und 23 % hatten viszerale Metastasen. Patienten mit grossvolumiger Erkrankung wiesen höhere mediane Serumspiegel des prostataspezifischen Antigens auf, und ein grösserer Anteil der Patienten hatte erhöhte alkalische Phosphatase-Werte als Patienten mit geringvolumiger Erkrankung. Bei den Patienten mit Hochrisikokrankheit hatten etwa 77 % drei oder mehr Knochenmetastasen, und fast alle (95 %) hatten einen Gleason-Score  $\geq 8$ .

Die eingeschlossenen Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip (1:1) einer oralen Darolutamid-Gabe von 600 mg zweimal täglich oder einem Placebo in Kombination mit ADT und Docetaxel zugeteilt. Die zufällige Zuteilung

erfolgte nach dem Metastasenstadium gemäss dem TNM-System (M1a, nur nicht-regionale Lymphknotenmetastasen; M1b, Knochenmetastasen mit oder ohne Lymphknotenmetastasen, oder M1c, viszerale Metastasen mit oder ohne Lymphknoten- oder Knochenmetastasen) und der Höhe der alkalischen Phosphatase. Die Patienten wurden alle 12 Wochen auf Wirksamkeit und Nebenwirkungen untersucht. Kontrastverstärkte Computertomographien von Brust, Bauch und Becken sowie Magnetresonanztomographien und Knochen-Scans wurden bei Studienbeginn, innerhalb von 30 Tagen nach dem letzten Docetaxel-Zyklus und jährlich während der Studienbehandlung durchgeführt.

## Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse wurden bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs nach Krankheitsvolumen und Krankheitsrisiko ausgewertet, um festzustellen, ob bestimmte Untergruppen von Patienten einen grösseren Nutzen aus der Kombination von Darolutamid, ADT und Docetaxel im Vergleich zu ADT und Docetaxel allein ziehen würden.

Für diese Analyse wurden Patientenuntergruppen auf der Grundlage des Krankheitsvolumens und des Krankheitsrisikos bewertet. Ein hohes Krankheitsvolumen wurde definiert als viszerale Metastasen und/oder vier oder mehr Knochenmetastasen, davon eine oder mehrere ausserhalb der Wirbelsäule und des Beckens. Eine Erkrankung mit hohem Risiko wurde definiert als zwei der folgenden Risikofaktoren, die mit einer schlechten Prognose verbunden sind: Gleason-Score  $\geq 8$ , drei oder mehr Knochenmetastasen und das Vorhandensein von messbaren viszeralen Metastasen. Eine Erkrankung mit geringem Volumen und niedrigem Risiko wurde definiert, wenn die jeweiligen Kriterien für hohes Volumen und hohes Risiko nicht erfüllt waren. Zu den Gruppen mit hohem Volumen/Hochrisiko gehörten ausserdem Patienten mit diffus vergrösserten Skelettmetastasen im Superscan.

Das Gesamtüberleben für diese Untergruppen wurde anhand eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells bewertet.

## Resultate

Von den 1.305 Patienten in der vollständigen Analyse hatten 1.005 (77 %) eine Hochvolumen- Erkrankung, 912 (70 %) eine Hochrisikoerkrankung, 300 (23 %) eine Niedrigvolumen- Erkrankung und 393 (30 %) eine Niedrigrisikoerkrankung.



Darolutamid + ADT + Docetaxel verlängerte die Gesamtüberlebenszeit unabhängig vom Krankheitsvolumen. Insbesondere für Hochvolumen mHSPC (HR 0,69, 95 % CI 0,57-0,82) und Niedrigvolumen mHSPC (HR 0,68, 95 % CI 0,41-1,13):

Sowohl Patienten mit hohem als auch mit niedrigem Volumen sowie mit hohem und niedrigem Risiko profitierten von der Dreifachtherapie in Bezug auf die Zeit bis zum kastrationsresistenten Prostatakrebs:

Darolutamid verbesserte klinisch relevante sekundäre Endpunkte gegenüber Placebo in Untergruppen mit hohem/geringem Volumen und Risiko, wobei die HRs im Allgemeinen im Bereich der in der Gesamtpopulation beobachteten lagen:

Die Häufigkeit von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen war in den Untergruppen mit hohem/niedrigem Volumen und hohem/geringem Risiko mit der Gesamtpopulation von ARASENS vergleichbar.

## Fazit

Dr. Hussain schloss ihren Vortrag über die Wirksamkeit und Sicherheit von Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel nach Krankheitsvolumen und Krankheitsrisiko in der ARASENS-Studie mit dem folgenden Fazit ab:

- ▶ Bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs waren die Vorteile einer frühen Behandlungintensivierung mit Darolutamid + ADT + Docetaxel für das Gesamtüberleben und wichtige patientenrelevante sekundäre Wirksamkeitsendpunkte im Vergleich zu Placebo + ADT + Docetaxel bei Patienten mit hoch- und niedrigvolumigem sowie hoch- und niedrigriskantem metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs ähnlich

- ▶ Das günstige Sicherheitsprofil von Darolutamid wurde bei Patienten mit hohem/niedrigem Volumen und hohem/niedrigem Risiko erneut bestätigt

- ▶ Darolutamid + ADT + Docetaxel stellt einen neuen Behandlungsstandard für Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs dar

**Quelle:** Präsentiert von Maha H. A. Hussain, MD, FACP, FASCO, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Chicago, IL.  
Co-Autoren: Bertrand F. Tombal, Fred Saad, Karim Fizazi, Cora N. Sternberg, E. David Crawford, Neal D. Shore, Evgeny Kopyltsov, Arash Rezaadeh, Martin Boegemann, Ding-Wei Ye, Felipe Melo Cruz, Hiroyoshi Suzuki, Shivani Kapur, Shankar Srinivasan, Frank Verhulst, Iris Kuss, Heikki Joensuu, Matthew Raymond Smith. ASCO GU 16. Februar - Sa, 18. Februar 2023.

## Real-World-Daten und Vergleich mit Enzalutamid und Apalutamid

Eine ebenfalls am ASCO GU Symposium vorgestellte Real-World-Evidence-Studie unterstreicht das günstige Sicherheitsprofil von Darolutamid in der ARAMIS-Studienpopulation. Sie zeigte ausserdem die Bedeutung der Verträglichkeit der Behandlung und das Potenzial für eine längere Behandlungsdauer mit Darolutamid im Vergleich zu Enzalutamid und Apalutamid, wie Dr. Daniel J. George, MD, Professor für Medizin und Chirurgie an der Duke University School of Medicine in Durham, North Carolina, feststellte. In dieser-Studie (DEAR) wurden drei Androgenrezeptor-Hemmer der zweiten Generation, die derzeit als die bevorzugte Behandlungsoption für nmCRPC gelten, verglichen (24). Dies, um den realen Einsatz der Medikamente zu ermitteln und die Häufigkeit von unerwünschten

Ereignissen zu untersuchen, die bei Androgenrezeptor-Hemmern die Hauptursache für einen Behandlungsabbruch darstellen.

Die Prüfarzte werteten die elektronischen Krankenakten von 828 Patienten mit nmCRPC aus. Die Patienten wurden je nach Behandlung in drei Kohorten eingeteilt: Darolutamid (n = 340; mittleres Alter 80 Jahre), Enzalutamid (n = 367; mittleres Alter 79 Jahre) und Apalutamid (n = 121; mittleres Alter 80 Jahre). Bei 37 % der mit Darolutamid behandelten Patienten (n = 340) kam es zu einem Behandlungsabbruch oder zum Fortschreiten einer metastasierten Erkrankung, verglichen mit 51 % (n = 187) der mit Enzalutamid behandelten Patienten und 51 % (n = 62) der mit Apalutamid behandelten Patienten. Die mediane Zeit bis zum Abbruch der Behandlung oder bis zum Fortschreiten der metastasierten Erkrankung wurde in der Darolutamid-Gruppe nicht erreicht (95 % CI, 30,1-NA). Im Gegensatz dazu traten diese Ereignisse im Median nach 23,1 Monaten (95 % KI, 18,2-26,4) in der Enzalutamid-Gruppe und nach 20,5 Monaten (95 % KI, 12,3-27,2) in der Apalutamid-Gruppe auf.

Zu den häufigsten Gründen für einen Behandlungsabbruch zählten unerwünschte Ereignisse, das Fortschreiten einer metastasierten Erkrankung oder der Tod sowie die Umstellung auf einen anderen Androgenrezeptor-Hemmer. Diese Ereignisse traten bei einem geringeren Anteil der Patienten in der Darolutamid-Gruppe auf als in den beiden anderen Gruppen.

Insbesondere traten unerwünschte Ereignisse bei 9,7 % der Patienten in der Darolutamid-Kohorte, 14,4 % in der Enzalutamid-Kohorte und 15,7 % in der Apalutamid-Kohorte auf. Ein Fortschreiten der Erkrankung zu Metastasen oder der Tod wurde bei 8,8 % der mit Darolutamid behandelten Patienten, bei 12 % der mit Enzalutamid behandelten Patienten und bei 13,2 % der mit Apalutamid behandelten Patienten beobachtet.

Die Autoren der Studie vermuten, dass die günstigen Ergebnisse bei den mit Darolutamid behandelten Patienten darauf zurückzuführen sind, dass Darolutamid ein strukturell andersartiger (Androgenrezeptor-Hemmer) mit geringem Potenzial für die Durchdringung der Blut-Hirn-Schranke ist.

Dieser Artikel wurde finanziell von Bayer (Schweiz) AG unterstützt, wobei Bayer keinen Einfluss auf die Inhalte hatte.

## IMPRESSUM

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

**Redaktion:** Thomas Becker

**Quelle:** ASCO GU 2023

**Bayer (Schweiz) AG**, Üetlibergstrasse 132, 8045 Zürich

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach

## Literatur:

- Gillessen S et al. Management of patients with advanced prostate cancer: report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. Eur Urol 2020;77:509-47.
- Lowrance W et al. Advanced prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline. American Urological Association, Guideline PART 1. J Urol 2021 ;205 :14-21
- Mottet N, et al. Guidelines on prostate cancer. European Association of Urology, 2021
- Parker C, et al. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2020;31:1119-34
- Sweeney CJ et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2015;373:737-46.
- James ND et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. N Engl J Med 2017;377:338-51.
- Kyriakopoulos CE et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. J Clin Oncol 2018;36:1080-7.
- Clarke NW et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. Ann Oncol 2019;30:1992-2003
- Fizazi K, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:686-700.
- Chi KN et al. Apalutamide in patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer: final survival analysis of the randomized, double-blind, phase III TITAN study. J Clin Oncol 2021;39:2294-303.
- Armstrong AJ et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. J Clin Oncol 2019;37:2974-86.
- Davis D et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2019;381:121-31
- Fizazi K et al. A phase III trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: overall survival with abiraterone acetate plus prednisone in PEACE-1. Ann Oncol 2021;32:Suppl.5:S1299. abstract
- Zurh C et al. Drug-drug interaction potential of darolutamide: In vitro and clinical studies. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2019;44:747-59
- Shore N et al. Evaluation of clinically relevant drug-drug interactions and population pharmacokinetics of darolutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: results of pre-specified and post hoc analyses of the phase III ARAMIS trial. Target Oncol 2019;14:527-39.
- Williams S et al. Significant localized reduction in cerebral blood flow (CBF) in regions relevant to cognitive function with enzalutamide (ENZA) compared to darolutamide (DARO) and placebo (PBO) in healthy volunteers. J Clin Oncol 2020;38: Suppl.326. abstract ( 10.1200/JCO.2020.38.6\_suppl.326).
- Zurh C et al. Darolutamide in Metastatic Prostate Cancer Seidel D, Nubbenmeyer R, Gieschen H. Higher blood-brain barrier penetration of [14C]apalutamide and [14C]enzalutamide compared to [14C]darolutamide in rats using whole-body autoradiography. J Clin Oncol 2019;37:Suppl.156. abstract (10.1200/JCO.2019.37.7\_suppl.156)
- Fizazi K et al. Activity and safety of ODM-201 in patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (ARADES): an open-label phase 1 dose-escalation and randomised phase 2 dose expansion trial. Lancet Oncol 2014;15:975-85.
- Massard C, et al. Pharmacokinetics, antitumor activity, and safety of ODM-201 in patients with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: an open-label phase 1 study. Eur Urol 2016;69:834-40.
- Fizazi K et al. Safety and antitumor activity of ODM201 (BAY-1841788) in castration-resistant, CYP17 inhibitor-naïve prostate cancer: results from extended follow-up of the ARADES trial. Eur Urol Focus 2017;3:606-14.
- Fizazi K et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2019;380:1235-46.
- Fizazi K et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. N Engl J Med 2020;383:1040-9.
- Smith MR, Hussain M, Saad F, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2022;386(12):1132-1142
- George DJ, Khan N, Constantinovici N, et al. Real-world use of darolutamide, enzalutamide, and apalutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer (DEAR). Präsentiert bei: 2023 American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium; 16. bis 18. Februar 2023; San Francisco, CA. Abstract 332

## ESMO 2022 UPDATE:

Neue OS-Analyse der PAOLA-1<sup>1</sup> und SOLO-1 Studie<sup>2</sup> bei Patientinnen mit neu-dignostiertem Ovarialkarzinom



**ZEIT FÜR  
NEUE TRÄUME**

## LYNPARZA<sup>®</sup>: Klinisch relevanter OS-Vorteil in der PAOLA-1 Studie<sup>1</sup> bei HRD-positiven und in der SOLO-1 Studie<sup>2</sup> bei BRCAmutierten Patientinnen<sup>1,2</sup>

**PAOLA-1  
STUDIE**

~ 2 von 3 HRD-positiven Patientinnen sind nach 5 Jahren am Leben 65,5% der Patientinnen mit LYNPARZA<sup>®</sup> + Bevacizumab sind nach 5 Jahren am Leben vs. 48,4% mit Bevacizumab (HR = 0,62; 95% KI: 0,45 – 0,85)\*\*<sup>1</sup>

**SOLO-1  
STUDIE**

~ 2 von 3 BRCA Patientinnen sind nach 7 Jahren am Leben 67% der Patientinnen mit LYNPARZA<sup>®</sup> vs. 46,5% mit Placebo (HR = 0,55; 95% KI: 0,40 – 0,76; p = 0,0004)\*\*<sup>2</sup>

\*Median unstable; <50% data maturity. Results of the 5-year OS analysis are not statistically significant. <sup>1</sup>\*\*p<0.0001 required to declare statistical significance. † Pre-specified subgroup analysis: Patients with HRD-positive (including BRCAm) tumors. SOLO-1: OS results are from the 7-year data cut-off (7 March 2022), a descriptive interim OS analysis with a median follow-up of 88.9 months. <sup>1</sup> PAOLA-1 FINAL OS analysis at 5 years. **1.** Ray-Coquard I et al. Final overall survival results from the Phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. Presented at ESMO Congress 2022, Paris, France, September 2022. **2.** DiSilvestro P et al. Overall survival at 7-year follow-up in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer and a BRCA mutation who received maintenance olaparib in the SOLO1/GOG 3004 trial. Presented at ESMO Congress 2022, Paris, France, September 2022. **3.** Fachinformation Lynparza<sup>®</sup> (Olaparib) Tabletten, www.swissmedinfo.ch. Stand der Information Juli 2022.

**Lynparza<sup>®</sup> Z:** Olaparibum; Filmtabletten zu 100 mg und 150 mg; Liste A. **I:** Zur Erhaltungstherapie (Monotherapie) bei Patientinnen mit BRCA-mutiertem fortgeschrittenem, high-grade serösem Ovarialkarzinom im Anschluss an eine (neo)adjuvante platinhaltige Erstlinien-Chemotherapie bei Vorliegen einer kompletten oder partiellen Remission. Zur Erhaltungstherapie (Monotherapie) bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, platin-sensitivem rezidiertem high-grade serösem Ovarialkarzinom im Anschluss an eine platinhaltige Chemotherapie bei Vorliegen einer kompletten oder partiellen Remission. Zur Erhaltungstherapie, in Kombination mit Bevacizumab bei Patientinnen mit fortgeschrittenem (FIGO Stadium III und IV) high-grade serösem Ovarialkarzinom bei Vorliegen einer kompletten oder partiellen Remission im Anschluss an eine mit Bevacizumab kombinierte Platin-Taxan-haltige Erstlinien-Chemotherapie und deren Ovarialkarzinom eine BRCA-Mutation oder eine andere homologe Rekombinationsdefizienz (HRD) mit genomischer Instabilität aufweist. Als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung bei erwachsenen Patientinnen mit gBRCA-mutiertem HER2-negativem frühem Hochrisiko- Mammakarzinom, die zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt wurden (siehe «Dosierung/Anwendung» und «Eigenschaften/Wirkungen»). Zur Monotherapie bei Patientinnen mit metastasiertem HER2-negativem Mammakarzinom mit gBRCA-Mutation, die zuvor mit Anthrazyklin und Taxan behandelt wurden. Zur Erhaltungstherapie (Monotherapie) bei Patientinnen mit metastasiertem Adenokarzinom des Pankreas mit gBRCA-Mutation. Zur Monotherapie bei erwachsenen Patientinnen mit metastasiertem, kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA Mutation (Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung mit einem New Hormonal Agent fortgeschritten ist. **D:** 300 mg zweimal täglich. Dosisanpassung auf 250 mg bzw. 200 mg zweimal täglich möglich. Lynparza Filmtabletten dürfen nicht Milligramm per Milligramm durch Lynparza Kapseln ausgetauscht werden. In Kombination mit Bevacizumab beträgt die Dosierung von Bevacizumab 15 mg/kg Körpergewicht einmal alle drei Wochen für eine maximale Dauer von 15 Monaten. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. Schwangerschaft und Stillzeit. **V:** HämATOlogische Toxizität. Myelodysplastisches Syndrom/akute myeloide Leukämie. Pneumonitis. Lungenentzündung. Venöse thromboembolische Ereignisse und Lungenembolie. Interaktionen mit starken oder moderaten CYP3A-Modulatoren. **IA:** Antineoplastische Substanzen. Starke und moderate CYP3A-Modulatoren. Substrate von CYP3A und Transportproteinen. **UAW:** Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Dyspepsie, Fatigue, Kopfschmerzen, Dysgeusie, verminderter Appetit, Schwindel, Anämie, Neutropenie, Leukozytopenie, Husten, Dyspnoe. Häufig: Thrombozytopenie, Lymphozytopenie, Rash, Anstieg des Kreatininspiegels, Schmerzen im Oberbauch, Stomatitis, Lungenembolie, Thromboembolie (venös), periphere Ödeme, Myelodysplastisches Syndrom (MDS)/akute myeloide Leukämie (AML). Gelegentlich, selten, sehr selten: siehe www.swissmedinfo.ch. Stand der Information: Juli 2022. Weitere Informationen: www.swissmedinfo.ch oder AstraZeneca AG, Neuhofstrasse 34, 6340 Baar. [www.astrazeneca.ch](http://www.astrazeneca.ch).

Fachpersonen können die genannten Referenzen bei AstraZeneca AG anfordern.





# Konsequenzen von BRCA-Mutationen und HRD für Genitalkarzinome der Frau

Patientinnen mit Ovarialkarzinom sind schwierig zu behandeln und schwierig zu diagnostizieren, weil wir keine guten Screeningmethoden und keine Früh-Symptome haben, die eine frühe Diagnose erlauben würden, stellte Frau



Prof. Dr. med.  
Christine Brambs

Prof. Dr. med. Christine Brambs, Luzern, fest. Die Prognose ist schlecht, insbesondere bei Patientinnen, bei denen die Diagnose zu einem späten Stadium erfolgt. Die Risikofaktoren für Ovarialkarzinom sind bekannt, z.B. Ovulation, Reduktion der Ovulation durch Einnahme von Ovulationshemmern und Stillen. Es gibt aber

auch eine genetische Komponente, die die Behandlung beeinflusst. Diese besteht gewöhnlich aus 2 Komponenten, der Chirurgie und einer medikamentösen Therapie, ausser bei Diagnose in einem sehr frühen Stadium. Die Chirurgie ist extrem wichtig, insbesondere die Qualität der chirurgischen Massnahmen. Das Ziel der primären Operation sollte die vollständige Resektion sein.

## Bedeutung genetischer Komponenten

Warum ist die genetische Komponente wichtig? Warum empfehlen die Guidelines, dass die Patientinnen alle eine genetische Testung und Beratung erhalten?

BRCA1/2 Mutationen sind Keimbahnmutationen, die in etwa 20% vorkommen. Sie werden im Blut getestet, nicht im Tumor. Bei HRD, welches für homologe Rekombinationsdefizienz steht, handelt es sich um einen Defekt in der DNA-Reparatur. Der Ausfall dieses homologen Rekombinations-Reparatursystems verstärkt insgesamt die genomische Instabilität der Tumorzellen. Bei Krebserkrankungen wird dies häufig durch Mutationen in den für das homologe Reparatursystem relevanten Genen verursacht. Zu diesen zählen zum Beispiel BRCA1, BRCA2.

Patientinnen mit BRCA1/2-Mutationen haben eine bessere Prognose als Nichtmerkmalsträgerinnen. Als mögliche Ursachen für die Differenzen werden Unterschiede in der Tumorbiologie und ein besseres Ansprechen von Merkmalsträgerinnen auf die platinhaltigen Chemotherapien diskutiert.

Die Genetik spielt aber auch bei den neueren Therapien eine hervorragende Rolle. Das Enzym Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-1 (PARP-1) fungiert als Sensor für DNA-Schäden. Es erkennt DNA-Schäden und erleichtert die DNA-Reparatur, indem es die DNA-Reparaturmaschinerie zu den Schadensstellen rekrutiert. Wenn dieses Enzym nicht funktionsfähig ist, z.B. weil es durch eine medikamentöse Therapie blockiert wird oder bei HRD positiven Zellen kommt es zum Zelltod.

Angesichts der Empfindlichkeit von BRCA-mutierten Krebsarten gegenüber Poly(ADP-Ribose)-Polymerase-1 (PARP1)-Inhibitoren und Platinanaloga ist es wichtig, die Häufigkeit somatischer BRCA(1/2)-Veränderungen zu bestimmen.

## Erhaltungstherapie

Einige Dinge haben sich in den letzten Jahren geändert. Patientinnen mit der Diagnose eines fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms (III-IV) sollten zusätzlich eine Erhaltungstherapie erhalten. Als Erhaltungstherapie können folgende Substanzklassen oder Kombinationen eingesetzt werden (S3-Leitlinie von 2022)

- ▶ Bevacizumab
- ▶ PARP-Inhibitoren
- ▶ PARP-Inhibitoren + Bevacizumab

## PARP-Studien: Erstlinie

Verschiedene Studien haben die Therapiepraxis verändert. Die Referentin präsentierte die wichtigsten Studien:

- *Maintenance Olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer* (Moore K et al. *N Engl J Med* 2018 Dec 27;379:2495-2505). Die Erhaltungstherapie mit Olaparib brachte Frauen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem Eierstockkrebs und einer BRCA1/2-Mutation einen erheblichen Vorteil in Bezug auf das progressionsfreie Überleben, wobei das Risiko eines Fortschreitens der Krankheit oder des Todes unter Olaparib um 70% geringer war als unter Placebo.

- *Niraparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer* (González-Martín A et al. *Olaparib plus Bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer*. *N Engl J Med* 2019;381:2391-2402). Bei Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem Eierstockkrebs, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprachen, hatten diejenigen, die Niraparib erhielten, ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben als diejenigen, die ein Placebo erhielten, unabhängig vom Vorhandensein oder Nichtvorhandensein eines Mangels an homologer Rekombination.

- *Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in ovarian cancer* (Ray-Coquard I et al. *N Engl J Med*. 2019;381:2416-2428). Es zeigte sich dabei, dass bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom, die eine Erstlinien-Standardtherapie einschliesslich Bevacizumab erhielten, die zusätzliche Gabe von Olaparib zu einem signifikanten Vorteil beim progressionsfreien Überleben führte, der bei Patientinnen mit HRD-positiven Tumoren, einschliesslich solcher ohne BRCA-Mutation, erheblich war.

Die Studien wurden typischerweise mit Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom durchgeführt, die eine chirurgische Therapie hinter sich hatten. Die Studien waren ähnlich in ihrem Konzept. Die erste Studie, die herauskam, war SOLO-1: Olaparib verglichen mit Standard of Care. Das primäre Ziel war PFS. Die Patientinnen hatten BRCA-Mutationen. Die Resultate waren eindrücklich und Praxis verändernd. Die nächste Studie war PRIMA, Niraparib vs. Placebo bei Patientinnen mit und ohne BRCA-Mutationen. Auch Patientinnen mit Wildtyp. Auch hier ergaben sich eindrückliche Resultate. Patientinnen mit HRD profitierten in



Bezug auf PFS. Bei Patientinnen ohne HRD waren die Resultate auch positiv aber lange nicht so eindrücklich wie bei denjenigen mit HRD.

Die dritte Studie, die die Referentin präsentierte war PAOLA-1: Olaparib plus Bevacizumab vs. Placebo bei Patientinnen mit BRCAm/wt und HRDd/p. Das Design ist etwas unglücklich. Heute würde man Olaparib + Bevacizumab vs. Olaparib allein vergleichen, um die Wirkung von Bevacizumab zu analysieren. Dies ist mit diesem Studiendesign nicht möglich, so die Referentin. Die Studie zeigt einen Effekt bei HRD-positiven Patientinnen und weniger bei solchen ohne HRD.

**Biomarker sind wichtig**

BRCA und HRD sind wichtig für die Therapieentscheidung. Die Referentin präsentierte eine Übersicht über verschiedenen Gruppen von Patientinnen und die entsprechenden Medikamente, die verabreicht werden könnten. Ob ein PARP-Inhibitor verabreicht werden soll oder nicht, oder eine Kombination eines PARP-Inhibitors mit Bevacizumab wird im Wesentlichen durch die Biomarker-Analyse bestimmt. Die Übersicht zeigt, dass Erhaltungstherapie beim Ovarialkarzinom ziemlich komplex geworden ist.

**PARP-Inhibitoren in weiteren Linien**

NOVA-Studie: In der ENGOT-OV16/NOVA-Studie verlängerte die Erhaltungstherapie mit Niraparib, das progressionsfreie Überleben von Patientinnen mit platin sensitivem, rezidivierendem Ovarialkarzinom, die auf ihre letzte platinbasierte Chemotherapie angesprochen hatten. In NOVA wurde der klinische Nutzen bei Patientinnen, die auf ihre letzte platinhaltige Therapie teilweise (PR) und vollständig (CR) angesprochen hatten untersucht. Dabei zeigte sich, dass Patientinnen einen klinischen Nutzen aus der Erhaltungstherapie mit Niraparib unabhängig vom Ansprechen auf die letzte

platinbasierte Therapie erzielten. Die Resultate zeigen aber auch, dass Patientinnen ohne BRCA-Mutationen und negativen HRD-Status von Niraparib nicht profitierten.

Die FDA zog infolgedessen die Zulassung von PARP-Inhibitoren teilweise zurück: Die Zulassung von Olaparib, Niraparib und Rucaparib wird durch die FDA beschränkt auf Patientinnen mit BRCA 1/2-Mutationen und/oder positivem HRD-Status. Dies illustriert die Dynamik dieser Erkrankung und ihrer Therapieoptionen, so die Referentin.

**Krebsprävention bei BRCA-Mutationsträgern**

Glücklicherweise wurden wirksame Strategien entwickelt, um das Risiko für die Entwicklung von Brust- und Eierstockkrebs bei Frauen mit BRCA1/2-Mutationen zu verringern, so dass Gentests auf diese Mutationen ein wichtiger Bestandteil der Behandlung von Frauen mit einer ausgeprägten Familienanamnese für diese Krankheiten sind.

Die Ovariectomie hat sich als sehr wirksame Methode zur Risikoreduktion erwiesen. Als Beispiel wird dabei stets die Filmschauspielerin Angelina Jolie zitiert, die sich aus prophylaktischen Gründen einer Ovariectomie und Mastektomie unterzogen hat.

**Take Home Messages**

- ▶ Es gibt genetische Komponenten beim Ovarialkarzinom
- ▶ Genetische Beratung und Testung sind wichtig
- ▶ Wahl der adäquaten Erhaltungstherapie
- ▶ PARP Erstlinie
- ▶ PARP ≥2. Linie
- ▶ Biomarker sind wichtig
- ▶ Die Genetik spielt eine Schlüsselrolle bei der Prävention des Ovarialkarzinoms

▶ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen



Zu Ehren des vor 100 Jahren verstorbenen Pianisten und Dirigenten **Fritz Stüssi** erklingen zwei grosse Chorwerke: Stüssis Oratorium «Vergehen und Auferstehen» sowie **Mozarts** Requiem. Ausführende sind die erfrischend auftretenden, jungen Berufsmusiker der **Zürcher Kammerphilharmonie**, der **Chor Sonare** und Absolventen des **Internationalen Opernstudios Zürich IOS** als Gesangssolisten unter der Leitung von Dominic Limburg.

Das Oratorium von Fritz Stüssi ist ein eigentliches **Juwel und Meisterwerk**, komponiert im wunderschönen spätromantischen Stil. Es ist vermutlich das eindrücklichste Chorwerk, das von einem Schweizer komponiert wurde.

Die Zürcher Kammerphilharmonie ist eines der führenden professionellen Projektorchester der Schweiz, das sich in der Förderung von jungen Berufsmusikern engagiert. **Höchste Aufführungsqualität** wird auch durch den Chor Sonare aus Küssnacht unter der Leitung von Grégoire May und die herausragenden Sänger des IOS gewährleistet.

**Ausführende:**  
Zürcher Kammerphilharmonie  
Chor Sonare (Choreinstudierung Grégoire May)  
Solisten: Yewon Han (Sopran), Freya Apffelstaedt (Alt), Sascha Kramer (Tenor), Jonas Jud (Bass)  
Dirigent: Dominic Limburg

**Vorverkauf:**  
[www.ticketino.com](http://www.ticketino.com)  
[www.zuercherkammerphilharmonie.ch](http://www.zuercherkammerphilharmonie.ch)  
Basel: [www.bideruntanner.ch](http://www.bideruntanner.ch) sowie alle Poststellen und SOB

**Preise:**  
Tonhalle Zürich: CHF 140 / 110 / 80 / 40  
Martinskirche Basel: CHF 60 / 40 / 25

**Abendkasse:**  
1 Stunde vor Konzertbeginn

**Türöffnung:**  
30 Min. vor Konzertbeginn

Konzertprogramm:

**Fritz Stüssi**  
Oratorium  
«Vergehen und Auferstehen»

**Wolfgang A. Mozart**  
Requiem d-Moll K626

**Samstag**  
**7. Oktober 2023**  
19.30 Uhr  
**Martinskirche**  
**Basel**

**Dienstag**  
**10. Oktober 2023**

17.30 Uhr Einführung  
Stüssi: Leben und Werk  
eines grossen Musikers  
19.30 Uhr Konzert

**Tonhalle**  
**Zürich**

Weitere Informationen  
[www.zuercherkammerphilharmonie.ch](http://www.zuercherkammerphilharmonie.ch)

Sponsoren



und weitere nicht genannt sein wollende Stiftungen und Sponsoren

Medienpartner

**Zürichsee-Zeitung**

**Basler Zeitung**



# Triplet- oder Doublet-Therapie bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs: Eine systematische Überprüfung und Netzwerk-Meta-Analyse

Die alleinige Androgendeprivationstherapie (ADT) mit Agonisten oder Antagonisten des luteinisierenden Hormon-Releasing-Hormons (LHRH) war während Jahrzehnten die Standardbehandlung für Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs (mHSPC) (1, 2, 3). In den letzten 10 Jahren haben sich die Behandlungsoptionen für mHSPC jedoch mit der Einführung von vier systemischen Wirkstoffen, die bei kastrationsresistentem Prostatakrebs einen Nutzen gezeigt hatten (Docetaxel, Abirateron, Enzalutamid und Apalutamid), dramatisch verändert. Im Jahr 2015 wurde Docetaxel und ADT als Doppeltherapie zum neuen Behandlungsstandard für mHSPC, nachdem die randomisierten Kontrollstudien (RCTs) CHAARTED und STAMPEDE ARM C trotz des Scheiterns der französischen GETUG-AFU15 einen Vorteil beim Gesamtüberleben (OS) gegenüber der alleinigen ADT-Behandlung gezeigt hatten (4 – 8). Seitdem haben fünf RCTs (LATITUDE, STAMPEDE ARM G, ENZAMET, ARCHES und TITAN) einen OS-Vorteil für eine Doublet-Therapie bestehend aus einem auf die Androgenrezeptorachse ausgerichteten Therapeutikum (ARAT; Abirateron, Enzalutamid oder Apalutamid) und ADT im Vergleich zu ADT allein bei mHSPC gezeigt (9 – 13).

Bislang wurde in zwei laufenden RCTs (PEACE-1 und ARASENS) die Rolle einer Dreifachtherapie bestehend aus einem ARAT (PEACE-1: Abirateron; ARASENS: Darolutamid), Docetaxel und ADT bei mHSPC untersucht (14, 15). Sowohl PEACE-1 als auch ARASENS zeigten einen OS-Vorteil der Dreifach-Therapie gegenüber der Zweifach-Therapie (14, 15). Bemerkenswert ist, dass sowohl PEACE-1 als auch ARASENS im Gegensatz zu früheren RCTs Docetaxel mit ADT (Doublet-Therapie) als Kontrollarm einsetzten. In Anbetracht der Ergebnisse von PEACE-1 und ARASENS besteht die klinische Herausforderung weiterhin darin, die Therapieoptionen (Triplet vs. Doublet [Docetaxel und ADT] vs. Doublet [ARAT und ADT]) zu bewerten und die Triplet- mit der Doublet-Therapie, bestehend aus ARAT und ADT, zu vergleichen. Um diese Wissenslücke zu schliessen, wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt (16), um die meisten aktuellen RCT-bezogenen Daten zu identifizieren und die systematischen Behandlungsmodalitäten für mHSPC zu untersuchen. Anschliessend wurde eine Netzwerk-Meta-Analyse (NMA) mit direktem und indirektem Vergleich durchgeführt, um die Diskrepanz zwischen den RCTs in Bezug auf den Kontrollbehandlungsarm zu überwinden. Zusätzlich wurden die NMAs in den Untergruppen der niedrig- und hochvolumigen mHSPC gemäss den CHAARTED-Kriterien (5) neu angepasst. Soweit bekannt ist, ist die aktuelle Studie die erste, die die neuesten Daten zur Dreifachtherapie (PEACE-1 + ARASENS) berücksichtigt (14, 15).

In zwei kürzlich durchgeführten randomisierten kontrollierten Studien wurde bei Patienten mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakrebs (mHSPC) ein Vorteil der Dreifachtherapie (Androgenrezeptor-Achsen-gezieltes Therapiemittel [ARAT], Docetaxel und Androgendeprivationstherapie [ADT]) gegenüber der Zweifachtherapie (Docetaxel und ADT) festgestellt. Eine

Rangfolge der Therapieoptionen und Vergleiche zwischen der Triplet-Therapie und der doppelten ARAT- und ADT-Therapie sind kaum vorhanden.

## Zielsetzung einer rezenten Metanalyse (16)

Die Rangfolge der Therapieoptionen (Triplet vs. Doublet [Docetaxel und ADT] vs. Doublet [ARAT und ADT]) und deren Berücksichtigung in formalen Netzwerk-Metaanalysen (NMAs); anschliessend wurden die NMAs nach Stratifizierung nach niedriger und hoher Tumorlast und Doublet- versus Triplet-Therapie neu angepasst. Es wurde eine systematische Literaturrecherche (PubMed, MEDLINE, Embase, Web of Science, Scopus und Cochrane-Datenbank) von RCT-Studien durchgeführt, in denen die Wirksamkeit einer systemischen Behandlung bei mHSPC in Bezug auf das Gesamtüberleben untersucht wurde. Die Suche nach Studien und die Einschlusskriterien entsprachen den Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses-Leitlinien.

## Evidenz

Es wurden zehn RCTs (n = 9702) identifiziert. Die NMA, die sich auf die Gesamtkohorte der mHSPC konzentrierte, zeigte, dass die Dreifachtherapie (Darolutamid, Docetaxel und ADT sowie Abirateron, Docetaxel und ADT) an erster und zweiter Stelle lagen (Hazard Ratio [HR]: 0,54, 95% Konfidenzintervall [CI]: 0,44-0,66; HR: 0,60; 95% KI: 0,46-0,78), gefolgt von der Doublettherapie (ARAT und ADT) und schliesslich Docetaxel und ADT. Aufgrund fehlender Daten in einer RCT konzentrierte sich die NMA für niedrig- und hochvolumiges mHSPC auf neun Studien. Bei hochvolumigen Erkrankungen lag die Dreifachtherapie (Abirateron, Docetaxel und ADT) an erster Stelle (HR: 0,52, 95% CI: 0,38-0,71).

## Schlussfolgerungen

Die Triplet-Therapie, bestehend aus einem ARAT, Docetaxel und einer ADT, stand bei der systematischen Behandlung von mHSPC an erster Stelle. Darüber hinaus könnte die Triplet-Therapie bei hochvolumigen mHSPC zu einem ausgeprägteren Gesamtüberlebensvorteil führen als die ARAT- und ADT-Doppeltherapie.

► Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

**Quelle:** Mandel P et al. Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol Focus 2023 Jan;9(1):96-105.

## Literatur:

1. Mottet N et al. EAU prostate cancer guidelines . Presented at the EAU/Annual Congress Amsterdam 2022. EAU Guidelines Office . <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>
2. Kinsey EN, Zhang T, Armatrong AJ. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a review of the current treatment landscapes. Cancer J 020.20 :64-75
3. Pagliarulo V et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. Eur Urol. 2012; 61: 11-25

✚ **Literaturfortsetzung:** am Online-Beitrag unter [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

# TECENTRIQ® DEM LEBEN VERBUNDEN<sup>1</sup>



NEU: KASSENZULÄSSIG FÜR PATIENTEN MIT NSCLC PD-L1 $\geq$ 50% IM STADIUM II & IIIA<sup>1,2,\*</sup>

eNSCLC

**0.43**  
DFS Hazard Ratio<sup>3,\*</sup>



KASSENZULÄSSIG OHNE KOSTENGUTSPRACHE<sup>1,2</sup>

1L HCC



**19.2**  
Monate mOS<sup>6</sup>



KASSENZULÄSSIG OHNE KOSTENGUTSPRACHE<sup>1,2</sup>

ES-SCLC



**34%**  
18 Monate OS<sup>7</sup>



ZUGELASSEN<sup>1</sup>

1L mTNBC

**25.4**  
Monate mOS<sup>8</sup>



ZUGELASSEN<sup>1</sup>  
1L NSCLC

KASSENZULÄSSIG<sup>2</sup>  
2L NSCLC



ZUGELASSEN<sup>1</sup>  
Melanom



ZUGELASSEN<sup>1</sup>  
2L mUC

SWISSDRG: TECENTRIQ® IST FÜR ALLE KASSENZULÄSSIGEN INDIKATIONEN ÜBER DAS ZUSATZENTGELT ABRECHENBAR.<sup>2,9</sup>

**1L NSCLC:** Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom 1. Linie, **2L NSCLC:** Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom 2. Linie, **BSC:** Best Supportive Care, **DFS:** Disease Free Survival, **eNSCLC:** Frühes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, **HCC:** Hepatozelluläres Karzinom, **HR:** Hazard Ratio, **KI:** Konfidenzintervall, **mOS:** Medianes Overall Survival, **mUC:** Metastasiertes Urothelkarzinom, **NSCLC:** Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, **OS:** Overall Survival, **PD-L1:** Programmed Death-Ligand 1, **SCLC:** Kleinzelliges Lungenkarzinom, **SoC:** Standard of Care, **TC:** Tumorzellen, **TNBC:** Triple negatives Mammakarzinom

**TECENTRIQ®**  
atezolizumab

\* Für Patienten mit NSCLC und PD-L1  $\geq$  50% im Stadium II-IIIa (7. Ausgabe UICC/AJCC-Klassifikationssystem), die im Power010 Studie hat für die Patientengruppe im Atezolizumab Arm ein verbessertes krankheitsfreies Überleben (DFS) im Vergleich zur Patientengruppe im Best Supportive Care (BSC) Arm aufgezeigt (unstratifiziertes HR) = 0.43, 95% KI: 0.27-0.68).<sup>3</sup> Die Daten der OS Interimsanalyse zeigen einen klinisch bedeutsamen OS Trend für die oben erwähnte Patientensubgruppe auf. Das unstratifizierte HR beträgt 0.43 (95% KI: 0.24, 0.78).<sup>3,\*</sup> Die DFS Analyse für Patienten mit NSCLC Tumoren im Stadium II-IIIa und PD-L1  $\geq$  50% ist ein im Protokoll geplanter, sekundärer Endpunkt (n = 229). Das mediane Follow Up der Patienten im Stadium II-IIIa betrug 32.2 Monate. Der primäre Endpunkt (DFS im Atezolizumab vs BSC Arm) wurde hierarchisch getestet in 3 Analysepopulationen: 1. DFS in der TC  $\geq$  1% Population im Stadium II-IIIa; 2. Gesamt randomisierte Population im Stadium II-IIIa; 3. Gesamt randomisierte Population im Stadium IB-IIIa (entspricht der ITT Studienpopulation). Der primäre Endpunkt in der ersten und zweiten Analysepopulation wurde erreicht (stratifizierte Hazard Ratios).<sup>3</sup>

\*\* OS Daten: Aufgrund des hierarchischen Designs des statistischen Analyseplans können die OS Daten nicht formell getestet werden, bevor bzw. ohne dass eine Signifikanz für das DFS in der ITT Population erreicht worden ist. Dies ist frühestens möglich bei der finalen DFS Analyse. Weil die event-to-patient Ratio noch für beide Arme bei 25% liegt (für die ITT Population), sind diese Daten weiterhin als nicht reif zu betrachten. Es ist auch darauf hinzuweisen, dass in der kalle-randomisierten Stage II-IIIa und der «ITT» Population TECENTRIQ® (Atezolizumab) kein OS Vorteil aufgezeigt wurde.<sup>10</sup>

**Referenzen:** 1. Fachinformation von TECENTRIQ® unter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch), 2. Spezialitätenliste verfügbar unter [www.spezialitätenliste.ch](http://www.spezialitätenliste.ch), 3. Felip, E et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* vol. 398:10308 (2021): 1344-1357, 4. Vogel A, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2021;32(6):801-805, 5. Bruix J et al. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: An EASL position paper. *J Hepatol.* 2021;75(4):960-974, 6. Cheng AL et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2022;76(4):862-873, 7. Liu SV et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol.* 2021;39(6):619-630, 8. Emens LA et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2021;32(8):983-993, 9. SwissDRG Fallpauschalenkatalog unter [www.swissdrdg.org](http://www.swissdrdg.org), 10. Felip E et al. IMpower010: Overall survival interim analysis of a phase III study of atezolizumab vs. best supportive care in resected NSCLC. Abstract + Presentation PLO3.09 presented at the WCLC Annual Meeting, August 6 - 9, 2022.

Alle hier gelisteten Referenzen können von Fachpersonen bei Roche Pharma (Schweiz) AG angefordert werden.

**Tecentriq® (Atezolizumab):** I: **Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC):** Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC nach vorausgegangener Chemotherapie. In Kombination mit Nab-Paclitaxel (unabhängig vom PD-L1 Status) oder mit Paclitaxel (PD-L1 $\geq$ 1%) und Carboplatin zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit metastasiertem, nicht-platteneitheliales NSCLC ohne genomische EGFR- oder ALK-Tumoraberrationen. Adjuvante Therapie für Patienten mit NSCLC im Stadium II und IIIA (7. Ausgabe UICC/AJCC-Klassifikationssystem), deren Tumor keine Progression nach cisplatinhaltiger Chemotherapie und eine PD-L1-Tumorexpression  $\geq$  50% aufweist. **Urothelkarzinom (UC):** Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem UC nach vorangegangener Platin-basierter Chemotherapie. **Kleinzelliges Lungenkarzinom (SCLC):** Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kleinzelligem Lungenkarzinom (ES-SCLC) in der Erstlinientherapie in Kombination mit Carboplatin und Etoposid. **Triple-negatives Mammakarzinom (TNBC):** In Kombination mit Nab-Paclitaxel zur Behandlung von Patientinnen mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC, deren Tumore eine PD-L1-Expression  $\geq$  1% aufweisen und die keine vorherige Chemotherapie oder zielgerichtete Therapie wegen ihrer fortgeschrittenen Erkrankung erhalten haben. Tecentriq soll nicht in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit nicht-resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem TNBC angewendet werden. **Melanom:** In Kombination mit Cobimetinib und Vemurafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten oder nicht resezierbarem Melanom, das positiv auf eine BRAF-V600E-Mutation getestet wurde. **Hepatozelluläres Karzinom (HCC):** In Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von Patienten mit inoperablem oder metastasiertem hepatozellulärem Karzinom (HCC), die keine vorgängige systemische Therapie erhalten haben. **D:** NSCLC, UC, SCLC, HCC: 1200 mg Tecentriq i.v. alle 3 Wochen bis zum Verlust des klinischen Nutzens oder bis zum Auftreten einer nicht behandelbaren Toxizität. TNBC, Melanom: 840 mg Tecentriq i.v. alle 2 Wochen bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptablen Toxizität. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber Atezolizumab oder einem der Hilfsstoffe. **VM:** Tecentriq wird mit Infektionen und immunvermittelten unerwünschten Wirkungen in Verbindung gebracht. Immunvermittelte unerwünschte Wirkungen, darunter auch tödlich verlaufende Fälle, wurden in Lunge, Leber, im Verdauungstrakt, endokrinen System, in der Haut, im Nervensystem, im Herz, in den Nieren, in der Skelettmuskulatur und in anderen Organsystemen beobachtet. Spezifische Richtlinien zur Behandlung von immunvermittelten Nebenwirkungen, sowie weitere Warnhinweise, sind in der Fachinformation beschrieben. Bei Patienten mit HCC unter Behandlung mit Tecentriq in Kombination mit Bevacizumab sollte vor Beginn der Therapie ein Screening auf Ösophagusvarizen gemacht werden. **UW:** Lungen- und Harnwegsinfektionen, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, Leukopenie, Lymphopenie, Überempfindlichkeit, Hypothyreose, Hypertyreose, vermindertes Appetit, Hypomagnesiämie, Hyperglykämie, Hypokaliämie, Hyponatriämie, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Schwindel, Dysgeusie, Synkope, Hypertonie, Hypotonie, Husten, Dyspnoe, Hypoxie, Pneumonitis, Nasopharyngitis, Dysphonie, Nausea, Diarrhö, Verstopfung, Erbrechen, Bauchschmerzen, Kolitis, Dysphagie, Oropharyngeale Schmerzen, Stomatitis, Pankreatitis, Hepatitis-abnormale Laborwerte, ALT erhöht, AST erhöht, Hepatitis, Hautausschlag, Alopecie, Pruritus, trockene Haut, muskuloskeletale Schmerzen, Arthralgie, Rückenschmerzen, Proteinurie, alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Kreatinin im Blut erhöht, Fatigue, Pyrexie, Asthenie, periphere Ödeme, Schüttelfrost, grippeartige Erkrankung, infusionsbedingte Reaktionen. IA: Mit Atezolizumab wurden keine formalen pharmakokinetischen Arzneimittelinteraktionsstudien durchgeführt. **P:** 1 Durchstechflasche mit 14/20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 840/1200 mg Atezolizumab. Verkaufskategorie A. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der publizierten Fachinformation unter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). **Stand:** Juli 2022.



Roche Pharma (Schweiz) AG  
4052 Basel



**RocheOnline**  
Informationen zu Therapien,  
Forschung und Veranstaltungen  
[www.roche-online.ch](http://www.roche-online.ch)



# Fortbildung 5/2023

Die folgenden Multiple-Choice-Fragen beziehen sich auf die Fortbildungsbeiträge in diesem Heft. Bitte geben Sie – je nach Fragetyp – eine oder mehrere richtige Antworten an. Senden Sie Ihre unten angekreuzte Lösung an den Ärzteverlag **medinfo AG** oder füllen Sie den Fragebogen online aus unter [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch).

**Bitte beachten Sie: Diese Dienstleistung steht Ihnen nur als Abonnent/in zur Verfügung!**

Teilnahmeschluss ist der 28.09.2023. Die Auflösung werden wir in Heft 06/2023 angeben.

**1 Eine verbreitete Risikostratifizierung des SMM (IMWG) basiert auf folgenden Risikofaktoren?**

(Mehrere Antworten richtig)

- A Serum-M-Protein > 2 g/dl
- B Ratio der freien Leichtketten involviert / nicht-involviert > 20
- C Mehr als 3 Osteolysen im Ganzkörper-CT
- D Plasmazell-Infiltration im Knochenmark >20 %

**2 Welcher der folgenden Befunde schliesst die Diagnose eines asymptomatischen Myeloms aus?**

(Mehrere Antworten richtig)

- A M-Protein im Serum vom 25 g/l
- B 2 fokale Läsionen im MRI von  $\geq 5$  mm
- C Infiltration von klonalen Plasmazellen im Knochenmark von 40%
- D 3 Osteolysen im Ganzkörper CT

**3 Bei welchen Tumoren werden PARP-Inhibitoren routinemässig eingesetzt?**

(Mehrere Antworten richtig)

- A Pancreas-Karzinom
- B Kolorektal-Karzinom
- C Ovarial-Karzinom
- D Mammakarzinom

**4 Welche Aussage stimmt? Hochrisiko-Gene...**

(Eine Antwort richtig)

- A Hochrisikogene erhöhen das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, um das Vierfache.
- B Hochrisikogene sind CHEK2, ATM und BARD1
- C PARP-Inhibitoren werden von den Krankenkassen auch bei moderate-risk Genen bei Mammakarzinomen vergütet.
- D Hochrisiko-Gen-Träger wird ab 45 Jahren routinemässig Früherkennungsuntersuchungen bzgl. Mammakarzinom (zB Mammografie) angeboten

**5 Welche Empfehlungen geben die aktuellen Leitlinien zur radioonkologischen Behandlung von Hirnmetastasen**

(Eine Antwort richtig)

- A Primär radiochirurgische Behandlung von mindestens 4 Hirnmetastasen unabhängig vom Durchmesser
- B Primär radiochirurgische Behandlung von bis zu 3 Hirnmetastasen mit einem maximalen Durchmesser von 2.5cm
- C Die Behandlung mit einer Ganzhirnbestrahlung.
- D Eine radiochirurgische Behandlung mit zusätzlicher Ganzhirnbestrahlung

ANTWORTEN	05/2023			
	A	B	C	D
1				
2				
3				
4				
5				

ADRESSE
Einsenden per <b>E-Mail an <a href="mailto:info@medinfo-verlag.ch">info@medinfo-verlag.ch</a></b> oder <b>online teilnehmen unter <a href="http://www.medinfo-verlag.ch">www.medinfo-verlag.ch</a></b>
Aerzteverlag <b>medinfo AG</b> • Seestrasse 141 • 8703 Erlenbach
Name _____
Strasse, Nr. _____
PLZ, Ort _____
Datum _____

LÖSUNG AUS AUSGABE 04/23
Die richtigen Lösungen:
1. <b>A, B, D</b>
2. <b>B, D</b>
3. <b>A, C</b>
4. <b>A, C</b>
5. <b>B, C</b>
6. <b>B, D</b>
7. <b>C, D</b>

# SPARPOTENZIAL BEI KONSEQUENTE SUBSTITUTION MIT XIROMED GENE

MEDIKAMENTE ORIGINAL				
Abilify®	5 mg	OP 28	81.70	1
Strattera®	10 mg	OP 7	38.65	1
Sortis®	10 mg	OP 30	39.40	1
Entocort CIR®	3 mg	OP 20	42.10	1
Celebrex®	100 mg	OP 30	19.80	1
Duodart®	0.5/0.4 mg	OP 7	16.70	1
Avodart®	0.5 mg	OP 30	41.00	1
Inspra®	25 mg	OP 30	69.55	1
Faslodex®	250 mg/5 ml	OP 2	684.10	1
Firazyr®	3 ml (10 mg/ ml)	OP 1	2081.90	1
Lyrica®	25 mg	OP 14	14.85	1
Crestor®	5 mg	OP 30	35.80	1
<b>TOTAL</b>			<b>3165.55</b>	
BAR			3200.00	
ZURUECK			34.45	

VIELEN DANK FÜR IHREN EINKAUF  
ART 00003 TRANSAKTION: 05847  
BEDIEN. KNR KST. DATUM ZEIT  
00101 001 15019 30.03.23 10:34

**218'773'576.67 CHF**

Jährliche Medikamentenkosten ohne Substitution mit  
Xiromed Generika  
(Originalpräparate und andere Generika)

\*Spezialitätenliste.ch Stand 01.03.23 | IMS, MatQ3/2022, generika.cc, online, differente Packungsgrößen wurden in der Berechnung berücksichtigt | Vergleich auf Basis Publikumspreis inkl. MwSt.  
Stand März 2023

**Xiromed SA, Cham**  
www.xiromed.ch  
info@xiromed.ch  
+41 (0)41 726 06 08

R  
RIKA

85'139'403.86 CHF \*

**XIROMED**

XIROMED SA  
ALTE STEINHAUSERSTRASSE 21,  
6330 CHAM  
+41 (0)41 726 06 08

Aripiprazol Xiromed	5 mg	OP 28	49.00	1
Atomoxetin Xiromed	10 mg	OP 7	9.95	1
Atorvastatin Xiromed	10 mg	OP 30	19.80	1
Budesonid Xiromed	3 mg	OP 20	25.00	1
Celecoxib Xiromed	100 mg	OP 30	14.95	1
Dutasterid Tamsulosin	0.5/0.4 mg	OP 7	6.90	1
Xiromed				
Dutasterid Xiromed	0.5 mg	OP 30	13.95	1
Eplerenon Xiromed	25 mg	OP 30	49.00	1
Fulvestrant Xiromed	250 mg/5 ml	OP 2	395.00	1
Icatibant Xiromed	3 ml (10 mg/ ml)	OP 1	850.00	1
Pregabalin Xiromed	25 mg	OP 14	7.45	1
Rosuvastatin Xiromed	5 mg	OP 30	13.95	1
-----				
Bis zu 70 % günstiger				#
Konsequent digital				#
Produziert in Europa				#
-----				
<b>TOTAL</b>			<b>1454.95</b>	
BAR			1500.00	
ZURUECK			45.05	
-----				
VIELEN DANK FÜR IHREN EINKAUF				
				
ART 00003 TRANSAKTION: 05847				
BEDIEN. KNR KST. DATUM ZEIT				
00101 001 15019 30.03.23 10:34				

133'634'172.81 CHF

Jährliche Medikamentenkosten konsequent  
substituiert mit Xiromed Generika  
(Originalpräparate und andere Generika)



## Internationale Kooperation soll Medikamente günstiger machen

**Die Gesundheitskosten kennen nur eine Richtung: nach oben. Im Herbst dürfte Gesundheitsminister Alain Berset (51) erneut eine Erhöhung der Krankenkassenprämien verkünden. Für SVP-Nationalrat Andreas Glarner (60) ist der Schuldige schnell gefunden. Auf X – ehemals Twitter – gibt er Linken und Grünen die Schuld an Prämien erhöhungen.**

Geht es um konkrete Massnahmen gegen höhere Gesundheitskosten, ist Glarner weniger laut. Die zuständige Gesundheitskommission im Nationalrat, der der Aargauer Politiker angehört, verlangt in einem Vorstoss, dass der Bundesrat einen Beitritt zur sogenannten Beneluxa-Initiative prüft. Glarner ist dagegen und leistet mit einer SVP-Minderheit Widerstand.

Die Initiative, der Belgien, die Niederlande, Luxemburg, Österreich und Irland angehören, will die Zusammenarbeit im Arzneimittelbereich verstärken. Alle Länder, die dabei sind, haben relativ kleine Märkte. Sie wollen zusammenarbeiten, um Patienten Arzneimittel besser und günstiger zugänglich zu machen.

Der Bundesrat gibt sich offen. «Die Preise der Arzneimittel in der Schweiz sind im Vergleich zum Ausland sehr hoch», hält er in der Antwort zum Vorstoss fest. Ein Grund: «Die Schweiz verfügt nicht über dieselbe Marktattraktivität und Verhandlungsmacht wie

grosse Staaten.» Darum könnte eine Kooperation für den Bundesrat Sinn machen: «Die internationale Zusammenarbeit mit gemeinsamen Beurteilungen neuer Arzneimittel und gemeinsamen Preisverhandlungen mit Pharmaunternehmen kann wichtig sein.» Der Bundesrat will nun einen Bericht schreiben.

Glarners Reaktion: Er kritisiert das System der sogenannten Schaufensterpreise, bei denen mit Verhandlungen geheime Rabatte erzielt werden. «Ein völlig absurdes System, bei welchem dem Bürger vorgegaukelt wird, er bezahle weniger, wenn er die Preise nicht sehe.»

Immerhin: Glarner hat eigene Ideen, um die Kostenexplosion zu bremsen. Er würde zum Beispiel lieber bei der Zulassungsstelle Swissmedic ansetzen. So fordert er keine erneute Zulassung, wenn ein Medikament bereits in einem umliegenden Land zugelassen ist. Glarner will auch Parallelimporte erlauben und weniger Hürden für Generika.

Innerhalb der SVP ist man sich nicht einig, ob die Schweiz einen Beitritt zur Initiative prüfen soll. «Die Krankenkassenprämien sind so stark gestiegen, dass man handeln muss», sagt SVP-Nationalrätin Martina Bircher (39). Sie kennt Einkaufskooperationen aus der Privatwirtschaft. «Das machen auch Coop und Migros und bekommen so günstigere Preise.»

Blick | Tobias Bruggmann | 22.08.2023

## Deutsche Studie: Sozialer Status entscheidet offenbar über Krebsrisiko

**Der sozioökonomische Status beeinflusst das Krebsrisiko – zu diesem Schluss kommt zumindest ein deutsches Forschungsteam. In einer Studie wurden Bezirke in acht Bundesländern auf deren sozioökonomischen Status geprüft und mit der Anzahl an Krebs-Neuerkrankungen verglichen.**

Die Bezirke wurden dabei je nach sozioökonomischem Status in fünf Quintile – also fünf Kategorien mit je der gleichen Anzahl an Einheiten – eingeteilt. Für die Berechnung dieses Status sind Faktoren wie Einkommen, Beschäftigungsquote, Ausbildung, Umwelt und Sicherheit entscheidend. Die höchste Kategorie ist dabei vor allem in Bayern präsent, während das schlechteste Quintil (Q5) im Saarland und im restlichen südlichen Westen Deutschlands prävalent ist. Die neuen Bundesländer (ehemals DDR) sowie Baden-Württemberg und Hessen waren mangels kompletter Datenlage nicht Teil der Untersuchung.

Die Krebs-Neuerkrankungen der Bezirke wurden anschliessend auf die passenden Quintile verteilt und miteinander verglichen.

### Die Ergebnisse

Die gute Nachricht zuerst: In allen Quintilen nahm die Anzahl an Krebs-Neuerkrankungen ab. Allerdings ist der Rückgang nicht in allen gleich gross: Das bestgestellte Quintil hat die geringste Anzahl Krebserkrankungen. Diese Zahl nimmt dann mit jeder sozioökonomischen Kategorie ab – und das mit der Zeit immer stärker: Zwar beobachtete man die Entwick-

lung bereits 2007, aber 2018 haben sich die Unterschiede zwischen den sozioökonomischen Klassen sogar nochmals verstärkt.

2007 lag der Unterschied zwischen dem bestgestellten und dem tiefsten Quintil bei der totalen Anzahl an Krebs-Neuerkrankungen noch bei 6 Prozent, 2018 lag der Unterschied dann schon bei 22 Prozent.

Am extremsten sind die Unterschiede zwischen den verschiedenen sozioökonomischen Klassen beim Lungenkrebs: Bereits 2007 gab es in den sozial schwächeren Regionen im Schnitt 44 Prozent mehr Fälle von Lungenkrebs. Diese Zahl hat sich bis 2018 aber fast verdoppelt und lag da bei 84 Prozent.

### Die Gründe

Anders als man vermuten würde, so die Autoren der Studie, liege der Grund für die Unterschiede nicht an einer medizinischen Unterversorgung. So seien in den sozial schwächeren Regionen gleich viele Ärztinnen und Ärzte sowie medizinische Einrichtungen vorhanden wie in den bessergestellten Regionen. Viel entscheidender sind laut der Studie andere Faktoren, wie mangelnde Bewegung, schlechte Essgewohnheiten und die stärkere Tendenz der sozial schlechter gestellten Bevölkerung zu rauchen.

Das Problem sei deshalb die mangelnde Bildung und Sensibilisierung rund um das Thema Krebs. Aus diesem Grund plädieren die Studienautoren für Interventionen, die einen gesünderen Lebensstil propagieren. Allgemein fordern sie zudem eine bessere Umsetzung von regelmässigen Screenings für alle Bevölkerungsgruppen. Watson | (ear) | 07.08.2023

## Damit auch in Zukunft alle Patienten versorgt werden können, müsste die Zahl der Fachkräfte stark steigen – das Gegenteil passiert

**Der Pflegenotstand in der Schweiz spitzt sich weiter zu. Pflegeheime müssen ganze Abteilungen schliessen, Spitäler Operationen aufschieben. Denn sie finden schlicht kein Personal mehr, um ihre Betriebe in voller Auslastung laufen zu lassen. Und die Situation wird wohl noch dramatischer. In den kommenden Jahrzehnten erreichen die geburtenstarken Nachkriegsjahrgänge ein Alter, in dem sie viele Gesundheitsleistungen beanspruchen werden.**

Die Schweiz braucht deshalb bis Ende dieses Jahrzehnts rund 30 Prozent mehr Pflegefachleute. In der Bevölkerung und in der Politik ist man sich dieses Problems bewusst, die Pflegeinitiative wurde im November 2021 deutlich angenommen. Diese Woche kündigte der Bundesrat an, dass Mitte 2024 die grosse «Ausbildungsoffensive» starte. Acht Jahre lang soll insgesamt rund eine Milliarde Franken in die Ausbildung von Pflegefachkräften fliessen. Es wird also dauern, bis die Initiative ihre volle Wirkung entfaltet.

Um den Fachkräftemangel zu beheben, müsste es indes bereits jetzt stark steigende Zahlen in der Ausbildung geben. Die Realität ist eine andere, an den Ausbildungsstätten herrscht eine Stimmung zwischen Ernüchterung und Zweckoptimismus. Der Verband Bildungszentren Gesundheit Schweiz (BGS), dem 32 Ausbildungsinstitutionen angehören, hat kürzlich die neusten Zahlen veröffentlicht: Im ersten Halbjahr 2023 haben nur noch 827 Personen eine Pflegeausbildung an einer höheren Fachschule begonnen. Letztes Jahr waren es bis Ende Juni 979 Personen. Das ist ein Einbruch um 15,5 Prozent.

### «Im Tal der Tränen»

Als alarmierend will BGS-Präsident Jörg Meyer die Zahlen nicht bezeichnen. Immerhin rechnet die Hälfte der Bildungszentren damit, dass sie für 2023 die Zahlen von 2022 erreichen oder sogar übertreffen. In der zweiten Jahreshälfte melden sich jeweils deutlich mehr Studentinnen an als in der ersten, weil viele dann eine Lehre abschliessen und gleich nahtlos an die höhere Fachschule wechseln. Allerdings basieren die optimistischen Prognosen vor allem auf dem Prinzip Hoffnung. «Wir sind sicher noch nicht aus dem Tal der Tränen raus», sagt Meyer.

Seit 2015 ist die Zahl der Eintritte an den höheren Fachschulen deutlich gestiegen, mit einer Spitze im Jahr 2021. Man erhoffte sich, dass die Pandemie noch einen weiteren Schub bewirken würde, weil die Pflegeberufe und deren Wichtigkeit und Sinnhaftigkeit hohe Medienpräsenz bekamen. Doch schon 2022 waren die Zahlen wieder rückläufig. Von den höheren Fachschulen kommen rund zwei Drittel der hierzulande ausgebildeten Pflegefachleute, von den Fachhochschulen (FH) der Rest.

Auch an den FH sank die Zahl der Studierenden nach dem Rekordjahr 2021. Die Berner Fachhochschule, die in Basel eine Filiale hat, verzeichnete 2023 149 Ausbildungsstarts, 18 weniger als vor zwei Jahren. An der Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften (ZHAW) begannen im Herbst 2022 bloss 134 Personen das Pflege-Bachelorstudium, ein Rückgang um 25 Prozent. Irène Ris, Leiterin des Bachelorstudiengangs Pflege, begründet das Ausbleiben des dringend benötigten Ausbildungsbooms mit geburtenstarken Jahrgängen. Und mit der Berichterstattung in den Medien, die auf die schwierigen Jobbedingungen fokussiere.

### Junge haben Alternativen

Die Ausbildungsstätten haben zudem mit einem neuen Phänomen zu kämpfen: Die Anmeldungen treffen immer später ein. «Ich erfahre erst einen Monat vor Schulstart, wie viele wirklich kommen», sagt Jörg Meyer, der auch Direktor des Bildungszentrums Gesundheit für die Zentralschweiz ist. «Die jungen Leute haben eben zahlreiche Alternativen, und es ist legitim, dass sie das ausnutzen.»

Wie viele Leute ein Studium beginnen, ist eine Sache – wie viele es beenden, eine andere. Und da macht der Trend Meyer ebenfalls Sorgen. «In der Zentralschweiz beobachten wir die Studienabbrüche genau.» Begründet werden die Abbrüche vermehrt mit einer mangelnden Betreuung der Studierenden in den Heimen und Spitälern. Das sei ein Teufelskreis, sagte Meyer: «In den Betrieben stehen die erfahrenen Pflegefachleute wegen des Personalmangels selbst unter Druck, dadurch können sie die Studierenden weniger eng begleiten. Doch wenn diese dann frustriert die Ausbildung abbrechen und gar nie in den Job einsteigen, ist auch für das bestehende Personal keine Entlastung möglich.»

In den Medien gibt es ein weit verbreitetes Narrativ über die Generation Z, also die Jahrgänge 1995 bis 2009: Die Jungen seien wenig leistungsbereit, hätten keinen Biss und würden sich nur für Jobs erwärmen, in denen sie die absolute Sinnhaftigkeit erkennen. Meyer mag sich nicht mit solchen Klagen aufhalten. «Es ist unsere Aufgabe, uns an den Bedürfnissen dieser Generation zu orientieren, die nun auf den Arbeitsmarkt drängt.» Meyer hält die Jungen nicht für faul. «Sie legen Wert auf Freizeit, wollen in den acht Stunden im Beruf aber durchaus gefordert werden.»

Um die Pflegejobs für die Generation Z attraktiver zu machen, brauche es eine neue Führungskultur, mehr Autonomie, sagt Meyer. Vorbildlich sind für ihn beispielsweise Spitex-Organisationen, die ihre Angestellten ermuntern, sich selbst zu organisieren. So dass diejenigen, die gerne in der Nacht arbeiten und dafür mehr verdienen, das tun können, während die mit Familie eher Tagesschichten übernehmen.

Ausserdem braucht es laut Meyer eine Kampagne zur Imagekorrektur, welche die positiven Seiten des Pflegeberufs herausstreicht: «Man kann am Montag freimachen und hat dann die ganze Skipiste für sich allein. Man ist in einem hoch dynamischen Feld tätig, in dem sich dank der Digitalisierung immer neue Laufbahnperspektiven eröffnen. Man erfährt sehr viel Dankbarkeit von den Patientinnen und Patienten. Und man hat mit grosser Sicherheit auch in zwanzig Jahren noch einen Job.»

Meyer geht zudem davon aus, dass die Pflegeinitiative in den nächsten Jahren ihre Wirkung entfalten wird. Bereits jetzt haben die Zentralschweizer Ausbildungsbetriebe die Saläre für die Studierenden um mehrere hundert Franken erhöht. So lassen sich Fachleute Gesundheit nach dem Abschluss ihrer Lehre eher motivieren, noch die Ausbildung zur Pflegefachfrau anzuhängen und damit eine vorübergehende Lohneinbusse in Kauf zu nehmen. Aufgrund der Ausbildungsoffensive sollte künftig dafür noch mehr Geld bereitstehen.

### Von der Bank zur Pflege

Künftig soll es dank den Mitteln aus der Pflegeinitiative auch möglich sein, neue Angebote zu entwickeln, so dass sich etwa das Pflegestudium in Teilzeit und flexibler absolvieren liesse.

NZZ | Simon Hehli | 25.08.2023

# Erster SGMO Onco Summit: Steigende Kosten in der Onkologie, Off-label Use und Sicherstellung des Zugangs zu Innovation



Prof. Dr. med.  
Roger von Moos  
Leiter Ressort Politics SGMO  
Co-Chair



Prof. Dr. med.  
Markus Borner  
Präsident SGMO  
Co-Chair



Prof. Dr. med.  
Silke Gillessen  
Co-Chair



M Sc  
Dominique Froidevaux  
Geschäftsführer SGMO  
Co-Chair

Am 13. und 14. Januar 2023 fand in Zürich der erste SGMO Onco Summit statt, welcher von der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO) ins Leben gerufen wurde.

Zu dem Anlass eingeladen waren rund 50 Persönlichkeiten und Entscheidungsträger:innen aus Medizin, Forschung, Spitalwesen, Politik, Gesundheitsbehörden, Patientenorganisationen, Krankenversicherern und der pharmazeutischen Industrie.

Moderiert wurde der Onco Summit von Prof. Dr. med. Roger von Moos (Leiter Ressort Politics SGMO, Co-Chair), Prof. Dr. med. Markus Borner (Präsident SGMO, Co-Chair), Prof. Dr. med. Silke Gillessen (Co-Chair), und M Sc Dominique Froidevaux (Geschäftsführer SGMO, Co-Chair). Die zweitägige Veranstaltung bestand aus Impulsreferaten und lebhaften, konstruktiven Plenardiskussionen.

Ziel des SGMO Onco Summit ist, die gegenwärtigen und zukünftigen Herausforderungen in der Krebsmedizin zu beleuchten und nachhaltige Lösungsansätze zu erarbeiten. Hierbei stehen folgende Prinzipien im Vordergrund:

**1. Patientenzentrierter Fokus:** Diskutiert werden ausschliesslich Themen, die direkte Auswirkungen auf die Patientenversorgung haben, mit besonderem Augenmerk auf die Bedürfnisse und das Wohlergehen der Krebspatient:innen.

**2. Wertneutrale und lösungsorientierte Ansätze:** Wertneutral und lösungsorientierte Diskussionen ermöglichen einen offenen Austausch der verschiedenen Standpunkte. Auf "Gärtchendenken" wird bewusst verzichtet, um innovative Lösungen zu entwickeln.

**3. Breite Einbindung der Stakeholder:** Stakeholder aus verschiedenen Sektoren des Gesundheitswesens und der Politik diskutieren nach der Chatham-Haus-Regel: Die besprochenen Inhalte dürfen weitergegeben werden, ohne jedoch die Identität der Teilnehmer:innen offenzulegen. Dieses Prinzip ermöglicht einen offenen Austausch unter den Gesprächspartner:innen und schafft die Voraussetzungen um Brücken zu bilden.

## Die Hauptthemen des ersten SGMO Onco Summit waren:

**1. Steigende Gesundheitskosten im Bereich der Arzneimittelversorgung:** Durch den steigenden Bedarf an innovativen Behandlungen und die alternde Bevölkerung haben sich die Gesundheitskosten in der Schweiz stark erhöht. Gerade in den

letzten 10 Jahren sind die Kosten in der obligatorischen Krankenversicherung (OKP) substantiell gestiegen und damit auch die Kosten für die Prämienzahler:innen. Am Onco Summit wurden die Kostensteigerungen bei innovativen Therapien im Bereich der Onkologie beleuchtet. Die Diskussionen konzentrierten sich auf verschiedene Lösungsansätze. Zum einen wurden neue Preismodelle als Möglichkeit diskutiert, um die Kostenentwicklung im Griff zu behalten. Gleichzeitig wurde die Bedeutung einer ganzheitlichen Betrachtung der Kosten hervorgehoben, bei der die Preise von Medikamenten im Kontext des gesamten Managements und des mit der Therapie verbundenen Nutzens gesehen werden sollten. Kritisch hinterfragt wurde zudem die Doppelrolle der Kantone als Eigentümer von Einrichtungen und Regulatoren im Gesundheitswesen.

**2. Off-label Use:** Die Diskussion über Off-label Use betonte die Komplexität der Evidenzbildung und die Herausforderungen bei der Beurteilung solcher Fälle, welche verschiedene Informationsquellen, einschliesslich Erfahrungsmedizin, Grundlagendaten und präklinisches Wissen berücksichtigen sollte. Hierbei wurde darauf hingewiesen, dass Vertrauensärztinnen und -ärzte oft nicht über das erforderliche spezialisierte Wissen verfügen, um solche Fälle angemessen zu bewerten. Das Swiss Patient Access Programm (SPAP) wurde als Beispiel genannt, bei dem Expert:innen einen erheblichen Unterschied in der Beurteilung im Vergleich zu Vertrauensärzt:innen zeigten.

**3. Sicherstellung Zugang zu Innovationen:** Im Rahmen der Diskussionen über Zugang zu Innovationen wurde die Bedeutung einer ausgewogenen Zusammenarbeit zwischen akademischer Forschung und Industrie hervorgehoben. Die Finanzierung von akademischen Studien wurde als Problem identifiziert, da staatliche Gelder eingeschränkt sind. Die Diskussion verdeutlichte, dass die Schweiz frühzeitig Zugang zu innovativen Produkten benötigt, wobei eine pragmatische Regulierung und enge Zusammenarbeit mit internationalen Behörden eine Rolle spielen könnten.

Zusammenfassend zeigten die Diskussionen des ersten SGMO Onco Summit die Notwendigkeit einer interdisziplinären Zusammenarbeit auf, um die steigenden Gesundheitskosten, den Off-label Use von Medikamenten und den Zugang zu Innovationen im Schweizer Gesundheitswesen anzugehen. Die Veranstaltung unterstrich die Bedeutung von transparenten und lösungsorientierten Diskussio



nen zwischen verschiedenen Stakeholdern, um tragfähige Lösungen für die bestehenden und künftigen Herausforderungen zu finden.

**Handlungsfelder:**

1. Entflechtung von Doppelrollen bei Kostenvergütung.
2. Sensibilisierung für Kostenbewusstsein bei Patient:innen.
3. Nutzung von KI und Tools zur Stärkung des Patient Empowerments.
4. Förderung von Qualität und Transparenz.
5. Sicherung eines gleichberechtigten Zugangs zu innovativen Therapien. Die Zentralisierung muss die regionale Versorgungssicherheit mitberücksichtigen.
6. Gründliche Kosten- und Qualitätsanalyse bei Reorganisationen.
7. Einführung eines effizienten Präventionsgesetzes.
8. Optimierung in weiteren Feldern: Reduzierung der Kontrollmechanismen, dafür Erhöhung der Effizienz und Wirksamkeit zum Beispiel mit KI.
9. Förderung und Anreizmechanismen zu kostenbewusstem Verhalten bei allen Stakeholdern.

Insgesamt wurde der erste SGMO Onco Summit als erfolgreiche Plattform angesehen, um die Herausforderungen und Lösungsansätze in der Krebsmedizin zu diskutieren. Die Veranstaltung endete mit der Ankündigung einer geplanten Folgeveranstaltung im Jahr 2024 und einer Präsentation der Ergebnisse auf dem kommenden SOHC-Kongress im November 2023.

**Key Messages:**

- 1. Lösungsansätze für steigende Gesundheitskosten:** Neue Preismodelle, ganzheitliche Kostenbetrachtung, wie wird der Nutzen noch objektiv fassbar in Sinn der Reduktion von indirekten Kosten.
- 2. Verbesserung der Off-label-Regulierung:** Einbeziehung von Expertenwissen gemäss SPAP, Vereinfachung der Prozesse. Reduktion der Bürokratie. Das OLU-Tool kann hierfür grundsätzlich eine Basis darstellen, weitere Verbesserungen zur Individualisierung der Entscheide sind allerdings klar notwendig.
- 3. Zugang zu Innovationen:** Balance zwischen akademischer Forschung und Industrie, pragmatische Regulierung, frühzeitiger Zugang zu innovativen Produkten.

**Prof. Dr. med. Roger von Moos**

Tumor- und Forschungszentrum  
Kantonsspital Graubünden  
Loestrasse 170, 7000 Chur

**+ Interessenskonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

**+ Literatur:** am Online-Beitrag unter [www.medinfo-verlag.ch](http://www.medinfo-verlag.ch)

Copyright bei Aerzterverlag medinfo AG



**6<sup>TH</sup> SWISS ONCOLOGY & HEMATOLOGY CONGRESS**

22 – 24 November 2023  
Congress Center Basel

**ABSTRACT TOPICS:**

- Hemostasis, transfusion medicine, vascular, laboratory medicine, benign hematology
- Clinical hemato-oncology
- Experimental Hematology / Oncology
- Clinical solid tumor oncology
- Supportive & Palliative care, Rehabilitation & Survivorship



**TOGETHER TO OVERCOME BOUNDARIES**

**WWW.SOHC.CH**



Dr. Michael  
Röthlisberger

## Oncosuisse am SOHC 2023

Der Swiss Oncology & Hematology Congress (SOHC) ist der grösste jährliche Anlass im Schweizer Krebsbereich. Im wissenschaftlichen Komitee sind ein Grossteil der landesweit tätigen Akteure der Schweizer Krebsversorgung und -Forschung vertreten, darunter auch Oncosuisse. Seit 2019 veranstaltet Oncosuisse jährlich Sessions zu aktuellen Themen aus dem Krebsbereich. 2023 werden folgende beiden Sessions von Oncosuisse angeboten:

### Session 1: Krebsregistrierung in der Schweiz – Rückmeldung an die Meldepflichtigen – Mittwoch, 22. November 2023 – 15h30-17h00 im Raum Darwin

Seit dem Inkrafttreten des Krebsregistrierungsgesetzes am 1. Januar 2020 besteht für die Leistungserbringer eine Meldepflicht, Krebserkrankungen an die zuständigen Krebsregister zu übermitteln. Welchen Nutzen ergibt sich jedoch für die Meldepflichtigen?

Die Idee eines Rückmeldeberichts wurde von den Meldepflichtigen in den letzten Jahren häufig vorgebracht, wobei über Struktur und Inhalte noch nicht in der Breite diskutiert wurde. Anhand eines Beispiels aus Deutschland (Klinisches Krebsregister Niedersachsen) könnte eine Schweizer Lösung entworfen werden. Zentral wäre es festzulegen, was im Schweizer System in Einklang mit dem Krebsregistrierungsgesetz sowie den jeweiligen kantonalen Rahmenbedingungen und unter Einbezug der vorhandenen Daten (NKRS, Kantonale Krebsregister) möglich und pragmatisch umsetzbar ist. Nach dem Einführungs-Referat «Krebsregistrierung – Wege und Effekte der Rückmeldung an Leistungserbringer» durch Tobias Hartz, Geschäftsführer Klinisches Krebsregister Niedersachsen, wird eine Podiumsdiskussion mit Einbezug des Publikums stattfinden, um die Umsetzung solcher Rückmeldeberichte in der Schweiz voranzutreiben. Bestätigte Teilnehmer:innen für die Podiumsdiskussion:

- ▶ Tobias Hartz, Geschäftsführer KKN / Klinisches Krebsregister Niedersachsen
- ▶ Katharina Staehelin, Direktorin NICER und NKRS
- ▶ Sabine Rohrman: Leiterin Kantonale Krebsregister ZH, ZG, SH, SZ
- ▶ Miklos Pless, Chefarzt Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie, KSW (Meldepflichtiger)
- ▶ Walter Mingrone, Leitender Arzt Medizinische Onkologie, Kantonsspital Olten (Meldepflichtiger)
- ▶ Andrea Walliser: Projektleiterin Oncosuisse

### Session 2: Nationaler Krebsplan Schweiz

Donnerstag, 23. November 2023 – 15h30-17h00 im Raum Darwin

Die Schweiz hat seit Beendigung der Nationalen Strategie gegen Krebs (NSK) 2020 keinen von Bund und Kantonen getragenen Krebsplan mehr. Es besteht also dringender Handlungsbedarf, es braucht die Zusammenarbeit aller Akteur:innen – auch von Bund und Kantonen. Die Kommission für soziale Sicherheit und Gesundheit des Ständerats (SGK-S) hat 2023 Kommissionsmotion 23.3014 «Nationaler Krebsplan» entwickelt und einstimmig überwiesen. Berichterstatter ist Kommissionspräsident Erich Ettlin/Die Mitte OW. Der Bundesrat wird darin beauftragt, einen nationalen Krebsplan auf Basis der nationalen Strategie gegen Krebs 2014-2020 zu erarbeiten. In die Entwicklung des Krebsplans sollen der Bund, die Kantone sowie relevante Organisationen und Expert:innen einbezogen werden. Der Ständerat hat in seiner Abstimmung vom 6. Juni 2023 die Motion mit 28:0 Stimmen und einer Enthaltung angenommen. Zum Zeitpunkt des SOHC wird das Geschäft aller Voraussicht nach in der SGK-N behandelt worden sein und der genaue Inhalt der Session wird darauf basierend noch im Detail erarbeitet. Für aktuelle Informationen können Sie sich gerne auf der Oncosuisse Webseite oder in unserem Newsletter informieren.

Weitere Informationen zum Kongress, dem Programm und der Anmeldung finden Sie auf folgender Webseite: [www.sohc.ch](http://www.sohc.ch). Anmeldungen bis zum 30. September profitieren noch von einem Frühbucherrabatt.

Für weitere Informationen: Geschäftsstelle Oncosuisse:  
[info@oncosuisse.ch](mailto:info@oncosuisse.ch) – [www.oncosuisse.ch](http://www.oncosuisse.ch)

# Aktuelle Krebspolitik

Im Folgenden werden krebspolitisch relevante Entscheide aus der Sommersession 2023 vorgestellt.

<b>Nationaler Krebsplan (23.3014)</b>			
<b>Geschäftstyp:</b>	Motion	<b>Urheber/-in:</b>	SGK-S
<b>Stand der Beratung:</b>	Behandlung Erstrat	<b>Nächster Schritt:</b>	Behandlung Kommission Zweitrat

**Aktueller Stand:** Der Bundesrat soll beauftragt werden, einen nationalen Krebsplan auf Basis der nationalen Strategie gegen Krebs 2014-2020 zu erarbeiten. In die Entwicklung des Krebsplans sollen der Bund, die Kantone sowie relevante Organisationen, Expertinnen und Experten einbezogen werden. Die SGK-S hat sich einstimmig für die Kommissionmotion ausgesprochen. Der Ständerat hat die Motion in der Sommersession am 6. Juni 2023 einstimmig angenommen. Auffällig waren die vielen abwesenden Ständeräte. Nur 29 Ständerät:innen waren an der Abstimmung im Saal.

**Ausblick:** Die nächsten Sitzungen der SGK-N finden am 26./27. Oktober und 16./17. November 2023 statt. Es gibt eine ähnlich lautende Motion von Doris Fiala (FDP/ZH) «Die Schweiz braucht einen nationalen Krebs- und Kontrollplan. Gleiche Versorgungs- und Überlebenschancen für alle Krebspatient:innen in der Schweiz. Mehr Koordination lohnt sich» (23.3195), die noch nicht im Rat behandelt wurde. Voraussichtlich werden beide Motionen zusammen im Nationalrat behandelt.

**Position Oncosuisse:** Die Oncosuisse begrüsst dieses Geschäft und unterstreicht dessen enorme Wichtigkeit. Ein von Bund und Kantonen mitgetragener Krebsplan ist entscheidend für eine effiziente Prävention, Früherkennung, Behandlung, Nachsorge und Registrierung von Krebsfällen.

<b>V2021/74 Änderungen der KVV und KLV: Arzneimittelmassnahmen</b>			
<b>Geschäftstyp:</b>	Geschäft des Bundesrats	<b>Urheber/-in:</b>	–
<b>Stand der Beratung:</b>	Vernehmlassung abgeschlossen	<b>Nächster Schritt:</b>	–

**Aktueller Stand:** Mit dieser Revision sollen einerseits Massnahmen zur Kostendämpfung im Bereich der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP) umgesetzt werden. Andererseits sind Anpassungen geplant, die der Prozessoptimierung sowie der Erhöhung der Transparenz und der Schaffung von mehr Klarheit und Rechtssicherheit dienen sollen. Gleichzeitig sind Anpassungen im Bereich der Gebühren für die Verwaltungsverfahren vorgesehen. Schliesslich sollen auch die Bestimmungen über die Vergütung im Einzelfall angepasst werden. Die SGK-N empfiehlt dem Bundesrat mit 13 zu 10 Stimmen, die Revision der Verordnung über die Krankenversicherung (KVV) und der Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV) zu sistieren, bis die parlamentarische Beratung des zweiten Kostendämpfungspakets abgeschlossen ist. Im Gegensatz zur SGK-N erachtet es die SGK-S als notwendig, die Arbeiten weiterzuführen, damit Patientinnen und Patienten rasch, zuverlässig und gleichberechtigt Zugang zu Medikamenten erhalten. Sie teilt aber die Einschätzung, dass die vorgeschlagenen Änderungen nochmals sorgfältig geprüft werden sollen, unter anderem auf deren Rechtmässigkeit. Deshalb schliesst sie sich den weiteren Empfehlungen ihrer Schwesterkommission an.

**Ausblick:** Voraussichtlich wird erst nach dem Abschluss des Geschäfts 22.062 über die Inkraftsetzung der Verordnung entschieden.

**Position Oncosuisse:** An den runden Tischen wurden mehrheitsfähige Elemente definiert wie z.B. Preisfestsetzung von Medikamenten und Experteneinbezug bei der Weiterentwicklung des OLU-Tools und bei Ablehnung von Gesuchen. Die konkrete Ausformulierung der Verordnungen liegen aber noch nicht vor. Die Oncosuisse verfolgt dies weiterhin und interveniert bei Bedarf.

<b>V2023/05 Teilrevision des Ausführungsrechts zum Bundesgesetz über die Forschung am Menschen</b>			
<b>Geschäftstyp:</b>	Geschäft des Bundesrats	<b>Urheber/-in:</b>	–
<b>Stand der Beratung:</b>	Vernehmlassung abgeschlossen	<b>Nächster Schritt:</b>	Botschaft

**Aktueller Stand:** Das Ausführungsrecht zum Humanforschungsgesetz wird überarbeitet, bestehende Vorgaben konkretisiert und neue Bestimmungen formuliert. Hintergrund sind Erkenntnisse aus der Evaluation von 2017-2019, neue nationale und internationale Regelungen und die Entwicklungen im Bereich der Digitalisierung. Im Zuge dieser Teilrevision wird zudem die Stammzellenforschungsverordnung punktuell, zumeist formal, angepasst.

**Position Oncosuisse:** Die Vorschläge zur Revision der HSG-Verordnung werden gesamthaft sehr begrüsst, im speziellen die Angleichung an die europäischen Anforderungen der klinischen Forschung. Dies wird die Arbeit der Sponsoren, Sponsorenvertreter, Forschenden etc. in gewissen Bereichen sicher erleichtern. Positiv sind auch die Neuerungen in der Digitalisierung, z.B. dass die Einverständniserklärung (informed consent) in elektronischer Form möglich sein wird. Es gibt jedoch auch Artikel, die mit einem bedeutenden Mehraufwand für die Forschenden einhergehen, wie zusätzliche Meldepflichten, welche kaum einen Mehrwert bieten. Oncosuisse wird eine unter der Führung von SPOG und SAKK erarbeitete Vernehmlassungsantwort einreichen.

Für weitere Informationen: [info@oncosuisse.ch](mailto:info@oncosuisse.ch)



Ein Hilfsmittel, das Tabu «Geld» in der Praxis anzusprechen

## Krebsbedingte finanzielle Not

**Studien zeigen, dass fast die Hälfte aller Cancer Survivors unter finanziellen Problemen leidet. Fehlendes Bewusstsein und Hemmschwellen hindern jedoch sowohl Betroffene als auch Fachpersonen daran, das Thema anzusprechen. Der vorliegende Artikel berichtet über einen forschungsbasiert entwickelten Betreuungsstandard für die onkologische Praxis und dessen Testung in zwei Spitälern.**

### Ausgangslage

Eine Krebserkrankung verursacht direkte und indirekte Kosten. Zu den direkten Kosten zählen medizinische (z. B. Medikamente) und nicht-medizinische Kosten (z. B. Kosten für eine Haushaltshilfe). Einen weitaus grösseren Einfluss auf die wirtschaftliche Gesamtsituation von Betroffenen und Angehörigen haben jedoch die indirekten Kosten. Diese entstehen beispielsweise, wenn Betroffene aufgrund der Krankheit das Arbeitspensum reduzieren müssen oder gar den Job verlieren (Fitch et al., 2021; Lueckmann et al., 2020).

Finanzielle Sorgen haben wiederum vielfältige Auswirkungen auf Krebserkrankte und Angehörige. Sie stehen in Zusammenhang mit emotionaler Belastung sowie mit einer geringeren Lebensqualität und können den Gesundheitszustand der Betroffenen langfristig massiv beeinträchtigen (Gordon et al., 2017; Smith et al., 2019).

Studien legen eindrücklich dar, dass es sich bei der Entstehung von krebsbedingten finanziellen Notlagen um einen zirkulären und komplexen Prozess handelt. (Fitch et al., 2021; Scheidegger et al., 2022). Problematisch ist insbesondere, dass diese von allen Beteiligten oft zu spät erkannt oder unterschätzt werden. In der Phase der Diagnostik und Therapie steht das Überleben im Vordergrund – für finanzielle Angelegenheiten bleibt kaum Kapazität (Kobleder et al., 2020). Die Thematik ist zudem meist nicht Bestandteil des routinemässigen Assessments und der Interaktion mit Fachpersonen. Es zeigt sich, dass das Ansprechen von finanziellen Angelegenheiten mit einer Hemmschwelle verbunden ist. Schamgefühle und der Druck, die bestmögliche Behandlung zu erhalten, können dazu führen, dass einige Patientinnen und Patienten das Thema Geld in der Interaktion mit Fachpersonen nicht ansprechen möchten (Thomas et al., 2019). Bei anderen Patientinnen bzw. Patienten kann es wiederum Frustration auslösen, wenn Fachpersonen nicht mit ihnen über finanzielle Angelegenheiten sprechen (Yeager, 2021). Wallace et al. (2015) zeigen, dass Gespräche über die Arbeitssituation sowie über finanzielle Angelegenheiten zu den Themen gehören, die Onkologiepflegefachpersonen am wenigsten mit Patientinnen und Patienten diskutieren. Fast die Hälfte der befragten Pflegefachpersonen erachtete solche Gespräche nicht als Teil ihrer Rolle.

In der Schweiz fehlt es an konkreten, aktuellen Daten zu den finanziellen Auswirkungen einer Krebserkrankung. Zudem fehlen in der onkologischen Versorgung Richtlinien, klare Zuständigkeiten und Hilfsmittel, um finanzielle Probleme in der Interaktion mit Betroffenen und Angehörigen frühzeitig zu erkennen und anzusprechen. Ziel unseres Forschungsprojekts war es deshalb,

1. den komplexen Entstehungsprozess von krebsbedingten finanziellen Problemen erstmals in der Schweiz zu untersuchen und zu visualisieren.

2. einen Betreuungsstandard inkl. Screening Instrument zu entwickeln, der Pflegefachpersonen und Onkologinnen bzw. Onkologen über finanzielle und soziale Risiken einer Krebserkrankung informiert und sie dabei unterstützt, das Thema im Praxisalltag anzusprechen, entsprechende Risiken zu erkennen und frühzeitig entsprechende Massnahmen einzuleiten.

3. die Anwendung des Betreuungsstandards in der onkologischen Praxis zu testen.

### Vorgehensweise im Projekt

Analog zu den Teilzielen beinhaltete die Projektdurchführung drei Teilschritte, die nachfolgend dargestellt werden. Ein wesentliches Merkmal des Projekts war der Austausch mit Expertinnen und Experten aus der Sozialen Arbeit. Dieser fand über alle Teilschritte hinweg statt.

### Der Betreuungsstandard

Als Anwenderzielgruppe des entwickelten Betreuungsstandards gelten Pflegefachpersonen sowie Onkologinnen und Onkologen im stationären und ambulanten Setting. Der Betreuungsstandard unterstützt sie bei der Vorbereitung von Gesprächen über die sozioökonomischen Auswirkungen der Krebserkrankung gemeinsam mit Betroffenen. Neben Hintergrundinformationen zur Thematik bildet das Screening-Instrument den Hauptbestandteil des Standards. Dieses dient der Früherkennung von Risikopersonen sowie der frühzeitigen Involvierung der Sozialberatung. Das Screening kann zu verschiedenen Zeitpunkten zum Einsatz kommen: nach der Diagnosestellung, zu Beginn der Behandlung, als Follow-up während der laufenden Therapie und Betreuung sowie zum Abschluss der Behandlung. Der Zeitpunkt für das Follow-up liegt im Ermessen der Gesundheitsfachperson.

Das Screening Instrument besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil beinhaltet sechs Fragen aus dem Distress-Thermometer zu den praktischen Problemen (Wohnsituation, Kinderbetreuung usw.). Im zweiten Teil befinden sich gezielte Fragen zu den identifizierten Hauptrisikofaktoren für krebsbedingte finanzielle Probleme (z. B. ob Unterstützung des sozialen Umfeldes vorhanden ist oder ob berufliche bzw. private Verpflichtungen je nach Gesundheitszustand angepasst werden können). Aus der Beantwortung aller Fragen resultiert ein Punktetotal, welche die Zuteilung zu drei Handlungsempfehlungen (Sozialberatung indiziert/empfohlen/derzeit nicht erforderlich) erlauben.

## Erkenntnisse aus der Pilotierung

In den zwei teilnehmenden Spitälern führten sechs Pflegefachpersonen die Testung des Betreuungsstandards bei 64 Patientinnen bzw. Patienten durch. Häufigste Gründe für eine nicht-Teilnahme waren die Ablehnung der Patientin bzw. des Patienten, eine Sprachbarriere oder die Patientin bzw. der Patient wurde verpasst. Das Durchschnittsalter der Patientinnen bzw. der Patienten betrug 66 Jahre (Spannweite 30-86 Jahre), davon waren 67 % männlich und 33 % weiblich. Bei 53 % der Teilnehmenden war eine Sozialberatung indiziert bzw. empfohlen worden.

In den Fokusgruppen wurde berichtet, dass das Instrument beim 2. Chemotherapiezyklus zur Anwendung kam (ca. drei bis vier Wochen nach Diagnosestellung). Dies wurde damit begründet, dass der Fokus zu Beginn auf der Erkrankung und auf den Symptomen liege und keine Zeit bleibe, sich über die Kosten Gedanken zu machen. Oftmals erfolge der Start der Chemotherapie unmittelbar nach der Diagnose.

Der Betreuungsstandard wurde von den Pflegefachpersonen als sinnvolle Erweiterung des Distress-Thermometers wahrgenommen. «Ich finde, es ist auch ein wenig augenöffnend. Es macht einen auf Themen aufmerksam, die man vielleicht jetzt im ersten Moment gar nicht so vor sich hat. (Pflegefachperson FG1)» Die Pflegefachpersonen berichteten davon, dass das Dokument zur Senkung der Hemmschwelle beitrug, um das Thema Finanzen anzusprechen. Viele Patientinnen und Patienten hätten sich zuvor noch keine Gedanken dazu gemacht und das Screening war für sie ein Angebot (jedoch kein Muss), über das Thema zu sprechen. Die Pflegefachpersonen empfanden die Atmosphäre während des Gesprächs als offen und entspannt und sie erlebten kaum Ablehnung von Seiten der Patientinnen und Patienten. Das Screening Instrument vermittelte den Fachpersonen Sicherheit, da weitere Handlungsschritte klar aufgeführt waren. Wenn das Screening im Pflegealltag integriert werden konnte, verursachte es keinen nennenswerten Mehraufwand, lieferte aber einen deutlichen Mehrwert. Eine mehrmalige Anwendung des Screening-Instruments (z. B. auch nach Behandlungsabschluss) wurde als sinnvoll erachtet.

Insbesondere im Ambulatorium wurde es als herausfordernd beschrieben, die Patientinnen und Patienten zu «erwischen» bei den vielen anderen Terminen, die diese wahrnehmen mussten. Zudem wurde die mangelnde Privatsphäre als hinderlich empfunden, um dieses sensible Thema zu besprechen. Darüber hinaus erlebten die Pflegefachpersonen die Einstiegsfrage in den zweiten Teil des Screenings als zu konfrontierend («Ich weiss, dass im Zusammenhang mit meiner Krebserkrankung Kosten auf mich zukommen können, die nicht von einer Versicherung gedeckt werden.») Diese wurde deshalb nach der Testphase umformuliert. Abschliessend gilt es darauf hinzuweisen, dass individuelle Entscheidungen zur Notwendigkeit der Handlungsempfehlungen zulässig sind. Diese sollten jedoch auf dem Screening-Instrument schriftlich festgehalten werden.

Es wurden verschiedene Empfehlungen für die Weiterentwicklung des Betreuungsstandards genannt:

- ▶ Verfügbarkeit in anderen Sprachen
- ▶ elektronische Verknüpfung mit dem Distress-Thermometer
- ▶ Erarbeitung einer Version, die den Patientinnen und Patienten abgegeben wird: Screening Instrument und eine kurze Zusammenfassung von Hintergrundinformationen
- ▶ Schulung der Pflegefachpersonen zum Thema Finanzen/Versicherungen inklusive Abgrenzung des Zuständigkeitsbereichs

## Fazit

Die folgenschweren Auswirkungen von krebsbedingten finanziellen Problemen wurden in zahlreichen Studien hinreichend dargelegt. Trotzdem werden finanzielle Angelegenheiten sowohl von Fachpersonen als auch von Patientinnen bzw. Patienten nach wie vor zu wenig bis gar nicht angesprochen. Der erläuterte Betreuungsstandard liefert eine niederschwellige und effiziente Möglichkeit, um die Thematik als festen Bestandteil in der onkologischen Pflegepraxis zu verankern.

Das Projekt «Gesundheitsrisiko Geld – Sozioökonomische Auswirkungen einer Krebserkrankung» wurde von der Krebsliga Schweiz finanziell unterstützt und befindet sich in der Abschlussphase. Derzeit arbeiten wir an einer Disseminationsstrategie, um den Betreuungsstandard inkl. Screening-Instrument interessierten Fachpersonen zugänglich zu machen und sie bei der Implementierung in ihren jeweiligen Settings zu unterstützen.

**Daniela Bernhardsgrütter, MScN**

Wissenschaftliche Mitarbeiterin

**Prof. Dr. Andrea Kobleder**

Co-Leiterin Kompetenzzentrum OnkOs & Studienleiterin MAS Palliative C  
Institut für Angewandte Pflegewissenschaft  
OST - Ostschweizer Fachhochschule  
St. Gallen

## Literatur:

- Fitch, M. I., Sharp, L., Hanly, P. & Longo, C. J. (2021). Experiencing financial toxicity associated with cancer in publicly funded healthcare systems: a systematic review of qualitative studies. *J Cancer Surviv.* doi:10.1007/s11764-021-01025-7
- Kobleder, A., Richle, E. & Müller, M. (2020). Gesundheitsrisiko Geld - Sozioökonomische Auswirkungen einer Krebserkrankung. *Pflegerecht*, (3), 138-143.
- Lueckmann, S. L., Schumann, N., Hoffmann, L., Roick, J., Kowalski, C., Dragano, N. & Richter, M. (2020). 'It was a big monetary cut' - A qualitative study on financial toxicity analysing patients' experiences with cancer costs in Germany. *Health & social care in the community*, 28(3), 771-780. doi:10.1111/hsc.12907
- Scheidegger, A., Bernhardsgrütter, D., Kobleder, A., Müller, M., Nestor, K., Richle, E. & Baum, E. (2022). Financial Toxicity among Cancer-Survivors: A Conceptual Model Based on a Feedback Perspective. *Research Square*; 2022. doi:10.21203/rs.3.rs-2377201/v1
- Thomas, T., Hughes, T., Mady, L. & Belcher, S. M. (2019). Financial Toxicity: A Review of the Literature and Nursing Opportunities. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 23(5), 5-13. doi:10.1188/19.CJON.S2.5-13.

Erstpublikation des Artikels in der Zeitschrift *Onkologiepflege* 1/2023



Detaillierte Programme: [www.onkologiepflege.ch](http://www.onkologiepflege.ch) Programme détaillé: [www.soinsoncologiesuisse.ch](http://www.soinsoncologiesuisse.ch)

09	07.09.2023	Zürich	<b>Seltene Tumoren</b> Neuroendokrine Tumoren, Urothel- und Nierenzellkarzinome, Knochen- und Weichteilsarkome inkl. GIST
	21.09.2023	Zürich	<b>Hämatologische Tumoren II</b> Leukämien – Akut oder Chronisch, Pflegeschwerpunkt Adhärenz
	21.09. + 25. – 26.10.2023	Olten	<b>Einführungskurs in die Onkologie</b> Basiswissen der onkologischen Behandlung und Pflege
	22.09.2023	Zürich	<b>Netzwerktreffen für Young Cancer Nurses #YCNCH</b>
10	25.10.2023	Olten	<b>Hirnmetastasen und primäre Hirntumoren</b> Wenn das komplexeste Organ betroffen ist
	25.10.2023	Zürich	<b>Personalisierte Onkologie: Erst recht im Alter!</b> Wie erhalten ältere Betroffene die passende Behandlung und nötige Unterstützung?
	26.10.2023	Webinar	<b>Supportive Care 5</b> Verändertes Aussehen, Haut- und Nagelveränderungen, Körperbild und Sexualität
	26.10.2023	Bern	<b>NEU im Programm:</b> <b>Übergang in die letzte Lebensphase und Kommunikation übers Sterben</b> Übergänge gestalten, Entscheidungsfindung begleiten, Kommunikation übers Sterben
11	01.11.2023	Zürich	<b>Lungentumoren</b> Wenn die Luft wegzubleiben droht. Diagnostik, Behandlung, Symptommanagement
	02.11.2023	Zürich	<b>Supportive Care 6 – Komplementäre Behandlungsmethoden:</b> Grundsätze, Wirksamkeit/Sicherheit, praktische Anwendungen
	09.11.2023	Luzern	<b>Tagung der pädiatrischen Onkologiepflege Schweiz</b> Pädiatrische Palliative care
	09.11.2023	Olten	<b>Ethik in der Onkologie/Angst, Depression, suizidale Tendenz</b> Angst, Depressionen und suizidale Tendenzen bei Krebsbetroffenen
	09.11.2023	Zürich	<b>Krebs beim Mann</b> Tumore unter der Gürtellinie und Schwerpunkte in der Männerbetreuung
	09. – 10.11.2023	Bern	<b>Immunonkologie/Zielgerichtete Therapien</b> «target» – Schulungsprogramm
	10.11.2023	Bienne	<b>13<sup>me</sup> Journée Romande de Soins en Oncologie Suisse</b> Thème : « Écouter, entendre, orienter les patients : explorer les possibles »
	22.11.2023	Webinar	<b>Supportive Care 1 – Gastrointestinale Symptome in der Onkologie</b>
	23.11.2023	Basel	<b>Netzwerktreffen für Mitglieder der Onkologiepflege Schweiz</b> Für Führungspersonen und Pflegeexpert:innen in der Onkologiepflege
	23.11.2023	Zoom	<b>Netzwerk Dermatologische Reaktionen</b> Zugang ausschliesslich für Dermatologie-Lehrgangsabsolvent:innen
12	07. – 08.12.2023	Zürich	<b>Hypnose – Hypnotherapie</b> Grundsätze und pflegerische Anwendungsmöglichkeiten in der Onkologie
	13.12.2023	Olten	<b>Einführung für FAGE und MPA in das Fachgebiet Onkologie</b> Basiswissen der onkologischen Behandlung und Pflege
<b>2024</b>			
02	15.02.2024	Olten	<b>Mammakarzinom Basiskurs</b> Grundlagen zur Betreuung von Brustkrebsbetroffenen
	22.02.2024	Zürich	<b>Digitale Medien in der Onkologiepflege – Up to date auf allen Kanälen</b>
	24.02.2024	Zürich	<b>Patientenempowerment – Förderung der Selbstwirksamkeit von Betroffenen</b>
03	Start 07.03.2024	Hybrid	<b>Lehrgang Dermatologische Reaktionen in der Onkologie</b> Teilnahme in Zürich und/oder via Zoom möglich. Insgesamt 6 Kurstage
	14.03.2024	Webinar	<b>Supportive Care 2 – Schmerzen und Notfallsituationen in der Onkologie</b>

Terminänderungen vorbehalten.





## IMPRESSUM

### VERLAG UND HERAUSGEBER

Aerzteverlag **medinfo** AG  
Seestrasse 141 · 8703 Erlenbach  
Tel. 044 915 7080 · Fax: 044 915 7089  
www.medinfo-verlag.ch

### VERLEGERIN & PUBLIZISTISCHE LEITUNG

Eleonore E. Droux

### CHEFREDAKTION VERLAG:

Thomas H. Becker

### CHEFREDAKTOR «info@ONCO-SUISSE»:

Prof. Dr. med. Roger von Moos

### REDAKTION:

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

### WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

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

### KORREKTORAT

Pierre E. Droux

### MARKETING & VERKAUF

Claudia Schurtenberger

Brigitte Niederberger

### ANZEIGENREGIE

Karin Weilenmann

### GESTALTUNG & LAYOUT

Urs Dudli

### 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 Dia-  
gnose und Therapie, insbesondere Dosie-  
rungsanweisungen und Applikationsfor-  
men, kann seitens der Redaktion und des  
Verlags keine Garantie/Haftung übernom-  
men 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 arz»

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 Fr. 20.– inkl. Porto.

Jahresbezugspreis Fr. 95.–,

für Studenten Fr. 50.–

### GERICHTSSTAND & ERFÜLLUNGORT

### DRUCK

Werner Druck & Medien AG  
Leimgrubenweg 9 · 4053 Basel

### ISSN

2813-0782

printed in  
switzerland

### DRUCKAUFLAGE

4000  
Wemf/KS-beglaubigte Auflage 2022:

verbreitete Auflage: 2491

Abo/Pflichtabo: 2317

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

## Chefredaktor Editoren



Prof. Dr. med.  
Roger von Moos



Prof. Dr. med.  
Thomas Cerny



Prof. Dr. med.  
Daniel Aebersold



Prof. Dr. med.  
Jakob R. Passweg



Prof. Dr. med.  
Christoph Renner



Dr. Michael  
Röthlisberger



Prof. Dr. med.  
Beat Thürlimann



PD Dr. med.  
Richard Cathomas



Prof. Dr. med. A.  
Curioni-Fontecedro



Prof. Dr. med.  
Oliver Gautschi



Dr. med.  
Silvia Hofer



Prof. Dr. med.  
Wolfram Jochum

## 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 Eychmüller, 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 Scheinemann, 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

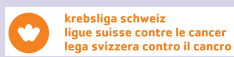
## MITHERAUSGEBER:



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



Nationales Institut für Krebs epidemiologie und  
-registrierung / Institut National pour l'Epidémiologie et l'Enregistrement du  
Cancer. Direktor: **Dr. med. Katharina Staehelin, MPH**



Krebsliga Schweiz / Ligue suisse contre le cancer  
Verantwortlich: **Stefanie de Borba**



Stiftung Krebsforschung Schweiz / Fondation  
Recherche suisse contre le cancer.  
Verantwortlich: **Dr. Peggy Janich**



Schweizerische Pädiatrische Onkologie Gruppe/  
Groupe d'Oncologie Pédiatrique Suisse  
Präsidentin: **Prof. Dr. med. Katrin Scheinemann**



Onkologiepflege Schweiz / Soins en Oncologie Suisse  
Verantwortlich: **Prof. Manuela Eicher**



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



Scientific Association of Swiss Radiation Oncology  
President: **Prof. Dr. med. Jean Bourhis**



Schweizer Gesellschaft für Radio-Onkologie  
Verantwortlich: **Prof. Dr. med. Daniel Zwahlen**



Schweizerische Gesellschaft für Hämatologie  
Verantwortlich: **Prof. Dr. med. Michel A. Duchosal**



c/o Krebsliga Schweiz, Effingerstrasse 40, 3001 Bern, info@onc@reha.ch  
/ Co-Präsidenten: **Med. pract. Peter Lermen / PD Dr. Florian Strasser**



Schweizerische Gesellschaft für Psychoonkologie / Société Suisse de  
Psycho-Oncologie. SGPO Geschäftsstelle: **Stefan Mamié**



Schweizerische Gesellschaft für Pathologie / Société Suisse de Pathologie  
Verantwortlich: **Prof. Dr. med. Chantal Pauli**

# CHALLENGE EXPECTATIONS

## Tiefes und anhaltendes Ansprechen beim rrMM<sup>1,2</sup>



**Einziges zugelassene CAR-T-Zelltherapie  
beim rrMM mit RWD > 1 Jahr in der Schweiz<sup>2,3</sup>**



**8 von 10 Patientinnen und Patienten  
sprechen an<sup>\*,1,2</sup>**



**Gut kontrollierbares Sicherheitsprofil<sup>1-3</sup>**

rrMM: rezidiertes/refraktäres Multiples Myelom RWD: Real-World-Daten

\* In der pivotalen KarMMa-Studie bei einer Zieldosis von  $450 \times 10^6$  CAR-T-Zellen (N=54).<sup>1</sup> Die zugelassene Zieldosis von ABECMA<sup>®</sup> beträgt  $420 \times 10^6$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen in einem Bereich von  $260-500 \times 10^6$  CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen.<sup>2</sup>

1. Munshi NC et al. Idecabtagene Vicleuce<sup>l</sup> in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2021 Feb 25;384(8):705-16. 2. Fachinformation ABECMA<sup>®</sup> (Idecabtagene Vicleuce<sup>l</sup>). www.swissmedinfo.ch. Stand 03/2023. 3. Sanoyan DA et al. Real-life experiences with CAR T-cell therapy with idecabtagene vicleuce<sup>l</sup> (ide-cel) for triple-class exposed relapsed/refractory multiple myeloma patients. BMC Cancer. 2023 Apr 15;23(1):345. **Literatur auf Anfrage.**

**ABECMA<sup>®</sup> (Idecabtagene Vicleuce<sup>l</sup>)** ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen siehe Fachinformation ABECMA<sup>®</sup> auf [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch). I: Bei Erwachsenen mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor mindestens drei Therapien erhalten haben inklusive einem immunmodulatorischen Wirkstoff, einem Proteasom-Inhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper, und eine Progredienz zur letzten Therapie gezeigt haben. D: Als Einzelinfusionsdispersion mit Zieldosis von  $420 \times 10^6$  CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen (Bereich  $260$  bis  $500 \times 10^6$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen) unter Leitung und Aufsicht von geschultem ärztlichem Personal in einem qualifizierten Behandlungszentrum. KI: Überempfindlichkeit gegen Wirk-/Hilfsstoffe. Auch Kontraindikationen der lymphodepletierenden Chemotherapie beachten. W&V: Zytokinreisetzungsyndrom (CRS) und neurologische Toxizitäten mit lebensbedrohlichen Reaktionen sind nach Behandlung mit ABECMA<sup>®</sup> aufgetreten. PatientInnen sollen für 10 Tage nach Infusion täglich in einer qualifizierten Einrichtung überwacht werden. Bereitstellung von zwei Dosen Tocilizumab sowie Zugang zu einer weiteren Dosis innerhalb von 8 h ist sicherzustellen. Parkinsonismus mit berichteten Symptomen wie Tremor, Dysphasie, Bradykinesie und parkinsonähnlichen Reflexen ist aufgetreten. Allergische Reaktionen sowie Virusreaktivationen (CMV und HBV) können auftreten. Schwere Infektionen sowie febrile Neutropenien wurden beobachtet. Risiko länger anhaltender Zytopenien und Hypogammaglobulinämie. PatientInnen können sekundäre Malignome entwickeln. Keine Verabreichung an PatientInnen mit aktiven Infektionen oder entzündlichen Erkrankungen. Vakzinierung mit viralen Lebendimpfstoffen sollte 6 Wochen vor Behandlung vermieden werden. Auch sollten PatientInnen nicht innerhalb von 4 Monaten nach einer allogenen Stammzelltransplantation mit ABECMA<sup>®</sup> behandelt werden (Gefahr verstärkter GvHD). Die Spende von Blut, Organen, Gewebe und Zellen ist untersagt. IA: Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt. UAW: Infektionen, verminderte Anzahl Blutzellen, disseminierte intravasculäre Gerinnung, Hypogammaglobulinämie, CRS, hämophagozytische Lymphohistiozytose, Elektrolytstörungen, verminderter Appetit, Schlaflosigkeit, Delirium, Kopfschmerzen, Enzephalopathie, Schwindel, Tremor, motorische Dysfunktion, Aphasie, Ataxie, Hemiparese, Krampfanfall, Tachykardie, Vorhofflimmern, Hypotonie, Hypertonie, Husten, Dyspnoe, Hypoxie, Lungenödem, Diarrhö, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, gastrointestinale Blutungen, Arthralgie, Myalgie, Müdigkeit, Pyrexie, Ödeme, Schüttelfrost, Asthenie, AP erhöht, AST erhöht, ALT erhöht, CRP erhöht. DF: Einer oder mehrere Infusionsbeutel, welche eine Gesamtzelldispersion von  $260$  bis  $500 \times 10^6$  CAR-positive lebensfähige T-Zellen enthalten (A). **Ausführliche Informationen:** Fachinformation auf [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch). ZI: Bristol-Myers Squibb SA, CH-Steinhausen. Version 05/2023.