

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

info@ONCO-SUISSE

FORTBILDUNG

Perioperative Therapie beim Nierenzellkarzinom
Dr. med. Katharina Hoppe, Prof. Dr. med. Richard Cathomas

Behandlung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit einer
Krebserkrankung in der Schweiz
MLaw Ariana Aebi, MLaw Carolin Ehrentraut, MLaw Julia Tiefenbacher

ctDNA beim Kolonkarzinom – der Weg in die Klinik
in der adjuvanten Situation
Dr. med. Christian Weisshaupt

State of the Art Therapie bei fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen
Dr. med. Mirjam C. Nägeli

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

KONGRESS

ESMO in the Alps 2023

CLL 1L

VENCLYXTO® + Obinutuzumab

Jetzt für
die Behandlung
von 1L CLL
zugelassen^{#, 1}

Aussicht auf ein Leben ohne CLL Therapie.[‡]

VENCLYXTO®

Obinutuzumab

Weniger als 1 Jahr Therapie* für mehr als 5 Jahre Therapiefreiheit.[‡]

 **VENCLYXTO®**
venetoclax tablets

[#] VENCLYXTO® in Kombination mit Obinutuzumab ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit bisher unbehandelter chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) und zusätzlichen Komorbiditäten.¹

[‡] Nach 76,4 Monaten betrug die Rate an Patienten, die noch keine Folgetherapie benötigten 65,2% unter VenO vs. 37,1% im ClbO Arm (HR = 0,44; 95 % KI [0,33–0,58], p < 0,0001).²

* 336 Tage in der Erstlinientherapie mit VenO.¹

CLL: Chronische lymphatische Leukämie.

1. Fachinformation VENCLYXTO® (Venetoclax), www.swissmedinfo.ch. 2. Al-Sawaf O et al., Venetoclax-obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized CLL14 study. Abstract S145 (Oral). European Hematology Association Congress 2023, June 8-11 Frankfurt, Germany. Die Referenzen können durch Fachpersonen bei medinfo.ch@abbvie.com angefordert werden.

Kurzfassung Fachinformation VENCLYXTO® (Venetoclax)

I: CLL: In Kombination mit Obinutuzumab zur Behandlung von Erwachsenen mit bisher unbehandelter chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) und zusätzlichen Komorbiditäten. In Kombination mit Rituximab bei Erwachsenen zur Behandlung von CLL mit ≥ 1 Vortherapie. Als Monotherapie bei Erwachsenen zur Behandlung einer CLL mit 17pDeletion oder TP53-Mutation und Therapieversagen unter Inhibitor des BZell-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 1L: In Kombination mit Obinutuzumab, 6 Zyklen in Kombination mit Obinutuzumab, gefolgt von 6 Zyklen Venclyxto als Monotherapie. Beginn der 5-wöchigen Venclyxto Aufdosierung an Tag 22 des ersten Zyklus und bis Tag 28 des zweiten Zyklus, 400 mg Venclyxto täglich nach abgeschlossener Aufdosierung (ab Tag 1 des Zyklus 3) bis zum letzten Tag des Zyklus 12. 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, Gewichtsabnahme, Schwindel/Synkope, Kopfschmerzen, Hämorrhagie, Hypotonie, Dyspnoe, Durchfall, Stomatitis, Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerzen, Verstopfung, Hyperbilirubinämie, Arthralgie, Asthenie, Fatigue. 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 Steinhäuserstrasse 14, 6330 Cham, Tel. (+41) 41 399 15 00 (V7).

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

abbvie

Chefredaktor



Prof. Dr. med.
Roger von Moos

Editoren



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



Prof. Dr. med.
Richard Cathomas



Prof. Dr. med.
Alessandra
Curioni-Fontecedro



Dr. med.
Silvia Hofer



Prof. Dr. med.
Wolfram Jochum

KVV-Revision für den Bereich Off-Label-Use – Wird jetzt alles einfacher und besser oder vielleicht doch nicht?

Die jüngste Revision des Krankenversicherungsgesetzes, insbesondere im Bereich des Off-Label-Use, hat bedeutende Veränderungen im schweizerischen Gesundheitswesen mit sich gebracht. Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) identifizierte dabei eklatante Ungleichbehandlungen von Versicherten, abhängig von ihrer Versicherung und dem Wohnort. Dies führte zu einer dringenden Notwendigkeit, die bestehenden Regelungen zu überarbeiten und gerechtere Strukturen zu schaffen.

Das Hauptziel dieser Revision war nicht nur die Beseitigung von Ungleichbehandlungen, sondern auch die Vereinfachung von Prozessen, die Reduzierung von Bürokratie und die Steigerung der Transparenz im Gesundheitswesen. Eine Prämisse dabei war die Kostenneutralität, was jedoch angesichts der rapiden steigenden Gesuche als illusorisch erscheinen mag. Dennoch wurde dieser Weg eingeschlagen, um das Gesundheitssystem effizienter und gerechter zu gestalten.

Ein weiteres Ziel der Revision war die Schaffung von Anreizen für die rasche Aufnahme neuer Medikamente auf die Spezialitätenliste. Dies soll die Anzahl Gesuche nicht weiter in die Höhe schnellen lassen und die Firmen dazu veranlassen sich nicht auf eine Schatten Spezialitätenliste zu verlassen.

Seit dem 1. Januar 2024 ist die überarbeitete Fassung des Krankenversicherungsgesetzes in Kraft. Besonders relevant für klinisch tätige Ärztinnen und Ärzte ist die Auswirkung dieser Änderungen auf ihre tägliche Praxis. Eine informative Powerpräsentation, die über die Homepage der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie (SGMO) abrufbar ist, stellt die Konsequenzen und Anpassungen für den klinischen Alltag anschaulich dar, eine detaillierte Wiedergabe hier würde den Rahmen eines Editorials sprengen. Es wird dringend empfohlen, diese Präsentation zu studieren und die Strukturen in den Kliniken entsprechend anzupassen.

Die Herausforderungen und Chancen, die diese Gesetzesrevision mit sich bringt, erfordern eine proaktive Haltung und eine sorgfältige Anpassung der klinischen Abläufe. Die SGMO steht Ihnen dabei als zuverlässige Informationsquelle zur Verfügung.

Prof. Dr. med. Roger von Moos

RUBY TRIAL
NOW APPROVED

Jemperli 
(dostarlimab) Injection 500 mg

Let their light
Shine
with JEMPERLI



Approved in combination
with chemotherapy* in
dMMR/MSI-H advanced
or recurrent endometrial
cancer.¹

* carboplatin and paclitaxel-containing chemotherapy

Hypothetical patient

Abbreviations: dMMR = mismatch repair deficient; MSI-H = microsatellite instability-high.

References: 1. JEMPERLI Product Information, swissmedicinfo.ch (accessed January 2024).

Jemperli (concentrate for solution for infusion) **AS:** Dostarlimab. **I:** Monotherapy for the treatment of adult patients with recurrent or advanced endometrial cancer (EC) that is mismatch repair deficient (dMMR)/microsatellite instability high (MSI-H) that has progressed during or after prior treatment with a platinum-based treatment regimen. In combination with carboplatin and paclitaxel for the treatment of adult patients with primary recurrent or advanced EC that is mismatch repair deficient (dMMR)/microsatellite instability high (MSI-H) who are at high risk of recurrence. **D:** 500 mg of dostarlimab as an intravenous infusion every three weeks for 4 doses (monotherapy) or 6 doses (combination with chemotherapy), followed by 1000 mg every 6 weeks for all cycles thereafter. Dose adjustment following undesirable effects see prescribing information. **CI:** Hypersensitivity to an ingredient. **WP:** No data on efficacy or safety in patients previously treated with immunotherapy. Due to limited data, currently no confirmed benefit of combining Jemperli with carboplatin and paclitaxel for progression-free or overall survival for patients with stage III disease. Immune-related adverse reactions can occur: a. o. pneumonitis, colitis, hepatitis, endocrinopathies (incl. hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroiditis, hypophysitis, type 1 diabetes mellitus, diabetic ketoacidosis, adrenal insufficiency), nephritis, skin rash, haemophagocytic lymphohistiocytosis (in combination with another immune checkpoint inhibitor), solid organ transplant rejection, transplant-related complications after haematopoietic stem cell transplantation (HSCT), infusion-related reactions. Haematological and clinical laboratory parameters, incl. liver, kidney, and thyroid function values, are to be evaluated both at the beginning and at regular intervals throughout. **IA:** Not studied. **P/B:** Women of childbearing age should use reliable contraception from the beginning of treatment and for four months after the last dose. **Pregnancy, lactation:** No data available. **UE:** *Very common:* anaemia, hypothyroidism, decreased appetite, cough, nausea, diarrhoea, constipation, vomiting, transaminases increased, skin rash, itching, arthralgia, myalgia, fatigue, fever. *Common:* hyperthyroidism, adrenal insufficiency, hypoalbuminaemia, hypocalcaemia, hypertension, tachycardia, palpitations, pneumonitis, colitis, pancreatitis, gastritis, dry skin, increased creatinine in the blood, acute kidney damage, chills, sepsis, infusion-related reactions (incl. hypersensitivity). *Uncommon:* a. o. thyroiditis, hypophysitis, type 1 diabetes mellitus, encephalopathy, encephalitis, myasthenia gravis, uveitis, keratitis, myocarditis, hepatitis, nephritis, systemic inflammatory response syndrome. **P:** Vial containing 500 mg/10 mL. **DC:** A. Reimbursed (Lim). **Revision of the text:** December 2023. GlaxoSmithKline AG, 3053 Münchenbuchsee. Detailed information can be found at www.swissmedicinfo.ch. Please report adverse drug reactions at pv.swiss@gsk.com. Specialised persons can request the mentioned references from GlaxoSmithKline AG.

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. For further information, see prescribing information Jemperli at www.swissmedicinfo.ch.

GSK

GlaxoSmithKline AG, Talstrasse 3, CH-3053 Münchenbuchsee, www.glaxosmithkline.ch

Trademarks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

© 2024 GSK group of companies or its license.

PM-CH-DST-ADVR-240002-01/2024

FORTBILDUNG

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

medinfo
AERZTEVERLAG

FORTBILDUNG

- 7 **Perioperative Therapie beim Nierenzellkarzinom**
Dr. med. Katharina Hoppe, Zürich; Prof. Dr. med. Richard Cathomas, Chur
- 10 **Behandlung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit einer Krebserkrankung in der Schweiz**
MLaw Ariana Aebi, MLaw Carolin Ehrentraut, MLaw Julia Tiefenbacher, Zürich
- 15 **ctDNA beim Kolonkarzinom – der Weg in die Klinik in der adjuvanten Situation**
Dr. med. Christian Weisshaupt, St. Gallen
- 19 **State of the Art Therapie bei fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen**
Dr. med. Mirjam C. Nägeli, Zürich

JOURNAL WATCH

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

NEUERUNGEN FÜR 2024

Liebe Leserin, lieber Leser



Sie halten die erste «**info@ONCO-SUISSE**» 2024 in den Händen – gut möglich, dass Sie da zweimal auf die Umschlagseite geschaut haben. Ja, das Cover hat eine Änderung erfahren resp. ein neues Design erhalten. Denn: Unsere beiden neuen PubMed-gelisteten Journals «PRAXIS» und «Therapeutische Umschau» haben uns veranlasst, auch die Cover unserer etablierten Fortbildungszeitschriften zu überdenken und anzupassen.

Bei «**der informierte arzt**» wurde dabei nach einigen Rückmeldungen auch der Titel mit «**der informierte arzt – die informierte Ärztin**» gendergerecht angepasst.

Bei allen medinfo-Publikationen waren unsere Leserinnen aber selbstverständlich immer mitgemeint, ganz im Sinne des generischen Maskulinums. Die gegenwärtig erregte Gender-Diskussion, welche nicht selten politische Inhalte vermitteln und transportieren möchte, ist für uns nicht von Belang. Auch haben wir in Sachen Frauen-Männerquote bei uns weder ein Problem noch ein Defizit: Der medinfo-Verlag ist in Frauenhand, Frauen sind als Mitarbeitende in Redaktion und Verlag tätig und neben vielen engagierten Kolleginnen in allen unseren Heften wird «PRAXIS» von **Frau Prof. Dagmar Keller-Lang** als verantwortliche Herausgeberin geleitet; notabene eine Premiere in der Schweizerischen Medizinal-Printlandschaft.

Aber, am Ende kommt es auf den Inhalt unserer Zeitschriften an, der Ihnen hoffentlich nützlich ist.

Wir danken Ihnen für Ihre Treue und freuen uns auf das gemeinsame Jahr!

Eleonore E. Droux

Verlegerin Aertzeverlag medinfo AG

Thomas Becker

Chefredaktion

medinfo
AERZTEVERLAG

imbruvica®
(ibrutinib)

CLL¹

MW¹

MCL¹

Jetzt Reinhören:
3-teiliger Podcast
von Prof. Dr. Dreyling zur
Therapie mit zielgerichteten
Substanzen im MCL



ZEIT
FÜR NEUE
HORIZONTE

IMBRUVICA® bietet einen
Überlebensvorteil mit
Beobachtungsdaten von
bis zu 10 Jahren²⁻⁵

Referenzen*

1. IMBRUVICA® Fachinformation: www.swissmedicinfo.ch (Stand August 2022)
2. Barr P et al. Up to 8-year follow-up from RESONATE-2: first-line ibrutinib treatment for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood Advances* 2022 June 14; 6(11), 3440-3450.
3. Shanafelt TD et al. Long-term outcomes for ibrutinib-rituximab and chemoimmunotherapy in CLL: updated results of the E1912 trial. *Blood* 2022; 140(2), 112-120.
4. Dreyling M. et al. Long-term outcomes with ibrutinib treatment for patients with relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a pooled analysis of 3 clinical trials with nearly 10 years of follow-up. *Hemasphere*. 2022 Apr 13;6(5):e712
5. Buske C. et al. Ibrutinib Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab for Waldenström's Macroglobulinemia: Final Analysis From the Randomized Phase III INNOVATE Study. *J Clin Oncol*. 2022 Jan 1;40(1):52-62 5.

* Referenzen können bei Janssen-Cilag AG angefordert werden.

Gekürzte Fachinformation Imbruvica® (Stand Dezember 2021)

Imbruvica® Ibrutinib 140 mg Kapseln. IMBRUVICA 140/ 280/ 420/ 560 mg Filmtabletten. I: Erwachsene mit Mantelzelllymphom (MCL), charakterisiert durch Translokation t(11;14) u./od. Expression von Cyclin D1, in denen kein partielles Ansprechen erreicht wurde mit vorheriger Therapie od. die eine Progression nach der vorherigen Therapie gezeigt haben. Erwachsene mit chronisch lymphatischer Leukämie (CLL), die nicht vorbehandelt sind u. für die eine Fludarabin-basierte Immunchemotherapie in voller Dosis nicht in Frage kommt, od. die mind. eine vorangehende Therapie erhalten haben, od. die eine 17p-Deletion od. eine TP53-Mutation aufweisen. Erwachsene ≤ 70 Jahre mit nicht vorbehandelter CLL ohne 17p-deletion und ohne TP53 Mutation in Kombination mit Rituximab. Erwachsene mit Morbus Waldenström (MW), die mind. eine vorangehende Therapie erhalten haben od. zur Erstlinien-Therapie bei Patienten, welche für eine Chemo-Immuntherapie nicht in Frage kommen. Erwachsene mit symptomatischem MW in Kombination mit Rituximab ab der ersten Linie D: 1x tgl., oral. MCL: 560 mg, CLL und MW: 420 mg. KI: Überempfindlichkeit auf Wirkstoff od. einen der Hilfsstoffe. WH: Blutungsbedingte Ereignisse; Leukostase; Tumolyse-syndrom; Milzruptur; Infektionen; Zytopenien; interstitielle Lungenkrankheit; Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz; Zerebrovaskuläre Vorfälle, Nicht-melanomatöser Hautkrebs; Virus-Reaktivierung; arterielle Hypertonie; Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) Keine Anwendung in Schwangerschaft. Weitere WHs. www.swissmedicinfo.ch. Hilfsstoffe: Lactose; Natrium. UAW: *Sehr häufig:* Neutropenie, Thrombozytopenie, Diarrhöe, Erbrechen, Stomatitis, Übelkeit, Obstipation, periphere Ödeme, Fieber, Infektion d. oberen Atemwege, Pneumonie, muskuloskeletale Schmerzen, Muskelkrämpfe, Arthralgie, Kopfschmerz, Blutung, Bluterguss, Bluthochdruck, Hautausschlag, Infektion d. Haut, erhöhtes Blutkreatinin, Hyperurikämie, Lymphozytose, Schwindel. *Häufig:* Nicht-melanomatöser Hautkrebs, Basalzellkarzinom, Plattenepithelkarzinom, febrile Neutropenie, Leukozytose, Nasenbluten, Sinusitis, Petechien, Hypokaliämie, periphere Neuropathie, Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachyarrhythmie, Herzinsuffizienz, Sepsis, Harnwegsinfektion, Interstitielle Lungenkrankheit, Onychoklasie, Urtikaria, Erythem, Verschwommensehen. Weitere UAW s. Kompendium. IA: u.a. CYP3A-Inhibitoren u. -Induktoren; Grapefruitsaft. **Packungen:** Ibrutinib 140 mg Kapseln à 90, 120 (zurzeit nicht im Handel). IMBRUVICA 140/ 280/ 420/ 560 mg Filmtabletten à 28. **Kassenzulässig:** L. Abgabekat.: A. **Ausführliche Informationen:** www.swissmedic.ch oder www.swissmedicinfo.ch **Zulassungsinhaber:** Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug (FKL_CH_CP_220547)

pharmacyclics®
An AbbVie Company

THE POWER OF PURPOSE®

Janssen Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson

WISSEN AKTUELL

- 27 **ESMO in the Alps 2023**
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

SWISSMEDIC INFO

- 33 **Neue Organisationsstruktur mit eigenem Bereich Überwachung Medizinprodukte**
- 36 **Pressespiegel**

FORUM oncosuisse

- 38 **Aktuelle Krebspolitik**
Mehr Transparenz bei der Preisfestsetzung onkologischer Arzneimittel
Joint-Session Oncosuisse / NICER am SOHC-Kongress 2023
Oncosuisse Session am SOHC-Kongress 2023
Publizierter Bericht zu den Handlungsempfehlungen zum Thema «Forschung» im Krebsbereich

FORUM PFLEGE

- 44 **Toxizitäten bei Therapie mit Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten**
Cornelia Kern Fürer, Chur
- 49 **Impressum**

Aerzteverlag medinfo AG – wir formen Text

Stellenanzeige

Der Aerzteverlag medinfo AG bietet Qualitätsfortbildung aus erster Hand, von Ärzten für Ärzte. Im steten Austausch mit Schweizer Medizinerinnen in den Fachgebieten Hausarztmedizin, Herzkreislauf, Onkologie und Gynäkologie gestalten wir unsere Fortbildungszeitschriften und zwei wissenschaftliche Journale.

Als Unterstützung für unser Redaktionsteam suchen wir per sofort oder nach Vereinbarung eine/n

Redaktor/in (80–100%)

Ihre hauptsächlichen Aufgaben sind:

- Textbearbeitung, d.h. redigieren und korrigieren von Autorenbeiträgen
- Koordination der Texteingänge und Autorenfreigabe nach Erscheinungsplan der Ausgaben
- Finalisierung der Druckversionen in Zusammenarbeit mit dem Layout

Ein medizinischer Hintergrund (Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Biologie) ist für diese Position unabdingbar. Sehr gute Deutsch- (Muttersprache) und gute Französischkenntnisse sowie ein vertrauter Umgang mit InCopy, den gebräuchlichsten EDV-Programme und Online-Affinität setzen wir voraus.

Als aufgeschlossene, flexible, sympathische und engagierte Persönlichkeit arbeiten Sie gerne in einem Team.

Wir bieten Ihnen:

- Ein motivierendes, dynamisches und familiäres Arbeitsumfeld
- Kurze Entscheidungswege
- Grossartige Autoren, Partner und Kunden
- Einen modernen Arbeitsplatz am Zürichsee mit direktem Bahnanschluss
- Kolleginnen und Kollegen, welche sich auf Sie freuen!

Haben wir Sie angesprochen? Dann senden Sie uns Ihre Bewerbungsunterlagen.

Per E-Mail an: info@medinfo-verlag.ch

Aerzteverlag medinfo AG



Prof. Dr. med.
Stefan Aebi
Luzern



Dr. med.
Sara Bastian
Chur



Prof. Dr. med.
Jörg Beyer
Bern



Prof. Dr. med.
Markus Borner
Bern



Prof. Dr. med.
Pierre-Yves Dietrich
Genève



Prof. Dr. med.
Christoph Driessen
St. Gallen



Prof. Dr. med.
Steffen Eychmüller
Bern



Prof. Dr. med.
Oliver Gautschi
Luzern



Prof. Dr. med.
Silke Gillissen
Bellinzona



Prof. Dr. med. Matthias
Guckenberger
Zürich



Prof. Dr. med.
Jörg Güller
Thun



Prof. Dr. med.
Viola Heinzlmann
Basel



Prof. Dr. med.
Viviane Hess
Basel



Dr. med. Andreas F.
Hottinger
Lausanne



Prof. Dr. med.
Dieter Köberle
Basel



Prof. Dr. med.
Wolfgang Korte
St. Gallen



Prof. Dr. med.
Markus Manz
Zürich



Prof. Dr. med.
Ulrich Mey
Chur



Prof. Dr. med.
Olivier Michielin
Lausanne/Genève



Prof. Dr. med.
Urban Novak
Bern



Prof. Dr. med.
Adrian Ochsenbein
Bern



Prof. Dr. med.
Bernhard Pestalozzi
Zürich



PD Dr. med. Ulf
Petrausch
Zürich



Prof. Dr. med.
Miklos Pless
Winterthur



Prof. Dr. med.
Oliver Riesterer
Aarau



PDDr. 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.
Arnaud Templeton
Basel



PD Dr. med.
Alexandre
Theodorides
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

Perioperative Therapie beim Nierenzellkarzinom



Dr. med.
Katharina Hoppe



Prof. Dr. med.
Richard Cathomas

2020 wurden weltweit 431 288 Nierenzellkarzinome (RCC) diagnostiziert. Der Grossteil der Patienten wird durch eine Lokaltherapie geheilt. Je nach Risikofaktoren rezidivieren allerdings bis zu 70% der Tumore, was eine Einschränkung der Lebenserwartung zur Folge hat. Um eine Verbesserung der Prognose zu erreichen, wurden verschiedene Tyrosinkinase (TKI)-, mTOR- und Checkpointinhibitoren (IO) im perioperativen Setting getestet. Nur in zwei Studien S-TRAC und Keynote 564 konnte eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) gezeigt werden. Für Sunitinib im S-TRAC Trial führte dies allerdings nicht zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS). In Zusammenschau mit der Toxizität des Sunitinib wird der Einsatz von EAU und ESMO nicht empfohlen. Die Keynote 564 Studie wies für Pembrolizumab bei Patienten mit RCC und Risikokonstellation für ein Rezidiv eine Verbesserung des DFS nach und beim diesjährigen ASCO GU wurde ein robuster OS Benefit gezeigt. Es besteht allerdings die Gefahr einer Übertherapie mit dem Risiko von unnötiger Toxizität für den Patienten und einer finanziellen Belastung für das Gesundheitssystem. Die Identifikation von klinischen und molekularen Biomarkern ist entscheidend für eine optimale Patientenselektion.

431,288 renal cell carcinomas (RCC) were diagnosed worldwide in 2020. The majority of patients are cured through local therapy. However, depending on the risk factors, up to 70% of tumors recur, which results in a reduction in life expectancy. To achieve improvement, various tyrosine kinase (TKI), mTOR and checkpoint inhibitors (IO) have been tested in the perioperative setting. Only two trials S-TRAC and Keynote 564 showed an DFS benefit. However, for sunitinib in the S-TRAC trial, this did not lead to an improvement in overall survival (OS). Together with the remarkable toxicity of sunitinib, EAU and ESMO do not recommend the use. Keynote 564 demonstrated an improvement in DFS for pembrolizumab in patients with RCC and a high-risk constellation for recurrence. The presentation at this year's ASCO GU showed an OS benefit. However, there is a risk of overtreatment with the risk of unnecessary toxicity for the patient and a financial burden on the healthcare system. The identification of clinical and molecular biomarkers is crucial for optimal patient selection.

Key Words: adjuvant, clear cell carcinoma, immunotherapy, tyrosine kinase inhibitors

2020 wurden weltweit 431 288 Nierenzellkarzinome (RCC) diagnostiziert und 179 368 Todesfälle dokumentiert (1). Der Grossteil der Patienten mit Nierenzellkarzinomen wird durch Lokaltherapien geheilt. Je nach Tumorgrosse, Lymphknotenstatus, Fuhrmangrad rezidivieren allerdings bis zu 70% der Tumore, was eine Einschränkung der Lebenserwartung zur Folge hat (2). Die Frage der adjuvanten Therapie von Nierenzellkarzinomen hat somit einen grossen Stellenwert zur Verbesserung der Prognose dieser Patientengruppe. In der metastasierten Situation wurden in den letzten Jahren viele Fortschritte mit signifikanter Verbesserung der Überlebenszeit gemacht. Viele von den verwendeten Substanzen wurden als logische Konsequenz auch in der adjuvanten Situation getestet.

Tyrosinkinase- und mTOR Inhibitoren

Die sechs Phase 3 Studien, die Tyrosinkinase- und mTOR Inhibitoren im adjuvanten Setting nutzten, unterscheiden sich hinsichtlich Histologien und Risikogruppen zum Teil erheblich (Tab. 1).

Der S-TRAC Trial konnte eine Verbesserung des DFS für Sunitinib mit einer HR 0,76 (95% KI 0,59 – 0,98) zeigen, was zur Zulassung durch die «US Food and Drug Administration» (FDA) in den USA führte. Eine Verbesserung des OS konnte allerdings nicht gezeigt werden. 27% der Patienten in der Sunitinibgruppe brachen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen (AE) ab (3). Eine Zulassung in der Indikation erfolgte daher in Europa nicht und die Therapie wird von ESMO und EAU nicht empfohlen (4, 5). Keiner der anderen Trials mit TKI oder mTOR Inhibitoren konnte einen DFS oder OS Benefit zeigen (6-11).

Checkpointinhibitoren

Für den Einsatz von Checkpointinhibitoren im adjuvanten Setting gibt es vier vorgestellte Phase 3 Studien, die eine Hoch-

risikopopulation gemäss Histologie, TNM und Fuhrmangrad einschliessen (Tab. 2).

Die Keynote 564 konnte für Pembrolizumab eine Verbesserung des DFS mit einer HR 0,68 (KI 0,53 – 0,87) zeigen (12). Der Benefit blieb auch im 30 Monate follow up erhalten (13). Dieser DFS Benefit führte zur Zulassung durch die FDA und European Medicine Administration (EMA). Beim aktuellen ASCO GU wurden nun die OS-Daten präsentiert, mit einer statistisch signifikanten Verbesserung HR 0,62 (KI 0,44 – 0,87) (14).

Die aktuellen NCCN Guidelines empfehlen eine adjuvante Therapie mit Pembrolizumab gemäss den Einschlusskriterien der Keynote 564 (15). Die aktuellen ESMO und EAU Guidelines schliessen sich dem mit einer optionalen respektive schwachen Empfehlung an. Allerdings berücksichtigen diese noch nicht den OS Benefit. (4, 5). Der IMmotion 010 Trial untersuchte Atezolizumab bei Patienten mit klarzelligem und sarkomatoid dedifferenziertem RCC ohne DFS-Benefit (16).

Die Checkmate 914 Studie testete die im metastasierten Stadium sehr effektive Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab. Etwas überraschend konnte kein DFS Benefit gezeigt werden (17). Der Prosper Trial verabreichte Nivolumab 2 x präoperativ zusätzlich zur adjuvanten Therapie, aber auch ohne DFS Benefit und wurde vorzeitig beendet (19).

Der RAMPART Trial rekrutiert aktuell Patienten für eine Durvalumabmonotherapie oder die Kombination aus Durvalumab und Tremelimumab. Die erste Datenauswertung ist für 2024 vorgesehen (20). Die Frage, warum nur eine von vier IO basierten Studien einen DFS und OS Benefit zeigen konnte, kann bisher nicht abschliessend beantwortet werden. Es gibt keinen direkten Vergleich der verschiedenen PD-1 und PD-L1 Inhibitoren in der adjuvanten Situation. Das Studiendesign und die Einschlusskriterien der ver-

TAB. 1 Phase 3 Studien Tyrosinkinase- und mTOR Inhibitoren			
Trial	mDFS (Jahre)	mOS HR (95% KI)	Histologie + Risikogruppe
S-TRAC (2) n= 615 Sunitinib 50 mg/d 4 Wochen on, 2 Wochen off vs Placebo 1 Jahr	6.8 vs 5,6 J HR, 0.76 (95% KI, 0.59 – 0.98)	HR 1.01 (95% KI, 0,72 – 1,44)	ccRCC ≥T3, N+
ASSURE (6, 7) n= 1943 Sunitinib 50 mg 4 Wochen on, 2 Wochen off vs Placebo	5.8 vs 6,6 HR, 1.02 (97.5% KI, 0.85 – 1.23)	HR 1,17 (97% KI, 0,90 – 1,52)	ccRC, non RCC (ohne medullär, und Sammelkanal) pT1b G3/4, ≥pT2 N+
Sorafenib 400 mg 2x/d vs Placebo 1 Jahr	6.1 vs 6,6 HR, 0.97 (97.5% KI, 0.80 – 1.17)	HR 0,98 (97% KI, 0,75 – 1,28)	
SORCE (8) n = 1711 Sorafenib 3 Jahre 400 mg 2x/d vs Placebo	HR, 1.01 (95% KI, 0.83 – 1.23)	HR 1.06 (95% KI, 0,82 – 1,38)	ccRCC, non RCC Intermediär- und Hochrisiko Leibovichscore
Sorafenib 1 Jahr 400 mg 2x/d vs Placebo	HR 0,94 (95% KI, 0,77 – 1,14)	HR 0,92 (95% KI, 0,71 – 1,20)	
PROTECT (9) n= 1538 Pazopanib 600mg/d vs Placebo 1 Jahr	HR, 0.86 (95% KI, 0.70 – 1.06)	HR 0,79 (95% KI, 0,57 – 1,09)	vorherrschend ccRCC pT2G3-4, ≥pT3G _{any+} N+
ATLAS (10) n= 724 Axitinib 5mg 2x/d vs Placebo 3 Jahre	HR, 0.870 (95% KI, 0.66 – 1.15)	NR	ccRCC ≥pT2, pN+
EVEREST (11) n = 1218 Everolimus 10mg/d vs Placebo 9 Zyklen für 6 Wochen	HR, 0.85 (95% KI, 0.72 - 1.00)	HR 0,90 (95% KI, 0,71 – 1,13)	ccRCC, non RCC (ohne medullär, und Sammelkanal) T1b G3/4, ≥T2, N+

TAB. 2 Phase 3 Studien mit Checkpointinhibitoren			
Trial	Primärer Endpunkt (Mo)	OS (HR)	Histologie und Risikogruppe
Keynote 564 (12, 13, 14) n=994 Pembrolizumab 200 mg vs Placebo q3w (17 Zyklen)	DFS: NR vs NR HR: 0.63 (95% KI: 0.50– 0.80)	HR: 0.62 (95% KI: 0.44– 0.87)	ccRCC pT2G4 oder sarko- matoid; ≥pT3, pN+ cMO nach Resekti- on oligometastasier- te Erkrankung nicht OSS oder BRA
IMmotion10 (16) n=778 Atezolizumab 1200 mg vs Placebo q3w (16 Zyklen)	DFS : 57.2 vs. 49.5 HR: 0.93 (95% KI: 0.75 – 1.15)	HR: 0.97 (95% KI: 0.67 – 1.42)	ccRCC und sarkomatoid dedifferenziert pT2 G4, pT3a G3– 4; ≥pT3b, pN1 M1 NED (nur PUL, LYM, Weichteile)
Checkmate 914 (17, 18) n=816 Teil A Nivolumab 240 mg q2w 12 Zyklen und Ipilimumab 1mg/kg KG q6w 4 Zyklen vs Placebo	DFS : NE vs 50.7 HR: 0.92 (95% KI: 0.71– 1.19)	NR	vorherrschend ccRCC pT2a G3–4, ≥ pT2b, pN1
Teil B Nivolumab 240 mg q2w 12 Zy- klen und Placebo q6w 4 Zyklen	DFS NE vs NE HR : 0,87 (95% KI : 0,62- 1,21)	NR	
PROSPER (19) n=779 Neoadjuvant Nivo- lumb 240 mg q2w 2 Zyklen, adjuvant Nivo- lumb 240 mg q2w 6 Zyklen anschlies- send 480 mg q4w für weitere 6 Zyklen vs Beobachtung	RFS NE vs NE HR: 0.97 (95% KI: 0.74–1.28)	HR: 1.48 (95% KI: 0.89–2.48)	ccRCC, non ccRCC ≥cT2, cN1, M1 (oligometastasiert, nicht OSS, BRA oder HEP)

Abkürzungen: BRA: Gehirn, ccRCC: klarzellige Nierenzellkarzinome, DFS: krankheitsfreies Überleben, HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall, LYM: Lymphknoten, mOS: medianes Gesamtüberleben, n: Anzahl, non ccRCC: nicht klarzellige Nierenzellkarzinome, OSS: Knochen, PUL: Lunge

schiedenen Studien sind heterogen. Prosper schloss nicht klarzellige Histologien ein, welche ein geringeres Ansprechen auf eine IO-Therapie im metastasierten Stadium zeigen (21). Die Subgruppenanalyse sowohl von der Keynote 564 als auch der CheckMate 914 lassen für Tumore mit sarkomatoider Differenzierung einen Benefit vermuten (13, 17).

Patienten mit vollständiger Metastasenresektion (M1 NED) wurden in der Keynote 564 und in der IMmotion 010, nicht aber in der CheckMate 914 eingeschlossen. Auch der PROSPER Trial schloss Patienten mit M1 NED ein, allerdings nur 3%. In der Subgruppenanalyse der Keynote 564 profitieren insbesondere Patienten mit M1 NED.

Die Therapiestrategie für den Rezidivfall nach adjuvanter Therapie ist aktuell noch unklar. Ist von einer IO/IO oder IO/TKI Therapie noch ein Benefit zu erwarten?

Spielt die Therapiedauer und kumulative Dosis eine Rolle? Check-Mate 914 hatte eine geplante Therapiedauer von nur 6 Monaten.

Trotzdem brachen 32% der Patienten die Therapie vorzeitig ab. Es gibt einen dritten Studienarm mit einer Nivolumabmonotherapie, auch für diesen konnte keine DFS-Benefit gezeigt werden (17,18). Ausserdem wurde mit der 6 wöchentlichen Gabe ein anderes Ipilimumabschema als im metastasierten Stadium üblich gewählt. Vergrösserte Therapieintervalle für Ipilimumab gehen nicht mit einer reduzierten Effektivität in der metastasierten Situation einher (22). Der nun nachgewiesene solide OS Benefit für Pembrolizumab ändert die Situation. Es ist davon auszugehen, dass die Guidelines der Fachgesellschaften angepasst werden.

Im präsentierten Zeitraum von 48 Monaten waren 64,9% in der Pembrolizumabgruppe vs 56,6% in der Placebogruppe ohne Rezi-div (14). Dies bedeutet aber auch, dass für 56,6% der Patienten Pembrolizumab eine Übertherapie darstellen würde. Eine optimale Patientenselektion ist also von entscheidender Bedeutung, und die Identifikation von klinischen und molekularen Biomarkern ist Gegenstand laufender und zukünftiger Forschung.

Take-Home Message

◆ Die Frage der adjuvanten Therapie von Nierenzellkarzinomen ist weiterhin nicht beantwortet. Adjuvant Pembrolizumab zeigt zwar einen DFS Benefit aber bisher nur einen Trend für ein OS Benefit. Eine Therapie kann nach ausreichender Kosten- und Nutzenabwägung gemeinsam mit dem Patienten insbesondere bei Hochrisikokonstellation wie zum Beispiel sarkomatoider Differenzierung evaluiert werden. Um eine Übertherapie mit der Gefahr unnötiger Toxizität zu verhindern ist die Identifikation von klinischen und molekularen Biomarkern entscheidend für die optimale Patientenselektion.

Dr. med. Katharina Hoppe¹
Prof. Dr. med. Richard Cathomas²



¹Stadtspital Zürich Triemli
Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie
Birmensdorferstrasse 497, 8063 Zürich

²Kantonsspital Graubünden
Loëstrasse 170, 7000 Chur

➤ **Interessenskonflikt:** K. Hoppe hat folgende COI: Bayer, BMS, MSD, Novartis, Pfizer. R.Cathomas hat folgende COI: Consulting für BMS, MSD, Roche, Pfizer, Bayer, Honoraria von BMS

Copyright bei Aertzerverlag medinfo AG

Literatur:

- Bukavina L, Bensalah K, Bray F, Carlo M, Challacombe B, Karam JA, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma: 2022 Update. *Eur Urol.* 2022;82(5):529-42.
- Chin AI, Lam JS, Figlin RA, Beldegrun AS. Surveillance strategies for renal cell carcinoma patients following nephrectomy. *Rev Urol.* 2006;8(1):1-7.
- Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med.* 2016;375(23):2246-54.
- eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/esmo-clinical-practice-guidelines-genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-4>; [
- EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma [Available from: <https://d56b0chlunqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Renal-Cell-Carcinoma-2023.pdf>.
- Haas NB, Manola J, Dutcher JP, Flaherty KT, Uzzo RG, Atkins MB, et al. Adjuvant Treatment for High-Risk Clear Cell Renal Cancer: Updated Results of a High-Risk Subset of the ASSURE Randomized Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1249-52.
- Haas NB, Manola J, Uzzo RG, Flaherty KT, Wood CG, Kane C, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10032):2008-16.
- Eisen T, Frangou E, Oza B, Ritchie AWS, Smith B, Kaplan R, et al. Adjuvant Sorafenib for Renal Cell Carcinoma at Intermediate or High Risk of Relapse: Results From the SORCE Randomized Phase III Intergroup Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(34):4064-75.
- Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, Gross-Goupil M, Varlamov S, Kopyltsov E, et al. Randomized Phase III Trial of Adjuvant Pazopanib Versus Placebo After Nephrectomy in Patients With Localized or Locally Advanced Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2017;35(35):3916-23.
- Gross-Goupil M, Kwon TG, Eto M, Ye D, Miyake H, Seo SI, et al. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. *Ann Oncol.* 2018;29(12):2371-8.
- Ryan CW, Tangen CM, Heath EI, Stein MN, Meng MV, Alva AS, et al. Adjuvant everolimus after surgery for renal cell carcinoma (EVEREST): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10407):1043-51.
- Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;385(8):683-94.
- Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(9):1133-44.
- Choueiri et al. *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 4; abstr LBA359)
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Kidney Cancer [
- Pal SK, Uzzo R, Karam JA, Master VA, Donskov F, Suarez C, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400(10358):1103-16.
- Motzer RJ, Russo P, Grunwald V, Tomita Y, Zurawski B, Parikh O, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10379):821-32.
- Motzer et al. *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 4; abstr LBA358)
- Allaf M, Kim SE, Harshman LC, McDermott DF, Master VA, Signoretti S, et al. LBA67 Phase III randomized study comparing perioperative nivolumab (nivo) versus observation in patients (Pts) with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (PROSPER, ECOG-ACRIN EA8143), a National Clinical Trials Network trial. *Annals of Oncology.* 2022;33:S1432-S3.
- Oza B, Frangou E, Smith B, Bryant H, Kaplan R, Choodari-Oskooei B, et al. RAM-PART: A phase III multi-arm multi-stage trial of adjuvant checkpoint inhibitors in patients with resected primary renal cell carcinoma (RCC) at high or intermediate risk of relapse. *Contemp Clin Trials.* 2021;108:106482.
- Zoumpourlis P, Genovese G, Tannir NM, Msaouel P. Systemic Therapies for the Management of Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma: What Works, What Doesn't, and What the Future Holds. *Clin Genitourin Cancer.* 2021;19(2):103-16.
- Vasudev NS, Ainsworth G, Brown S, Pickering L, Waddell TS, Fife K, et al. LBA29 Nivolumab in combination with alternatively scheduled ipilimumab in first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma: A randomized phase II trial (PRISM). *Annals of Oncology.* 2021;32:S1304-S5.
- Ryan CW, Tangen CM, Heath EI, Stein MN, Meng MV, Alva AS, et al. Adjuvant everolimus after surgery for renal cell carcinoma (EVEREST): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10407):1043-51.
- Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;385(8):683-94.
- Powles T, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Symeonides SN, et al. Pembrolizumab versus placebo as post-nephrectomy adjuvant therapy for clear cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-564): 30-month follow-up analysis of a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(9):1133-44.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Kidney Cancer [
- Pal SK, Uzzo R, Karam JA, Master VA, Donskov F, Suarez C, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2022;400(10358):1103-16.
- Motzer RJ, Russo P, Grunwald V, Tomita Y, Zurawski B, Parikh O, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10379):821-32.
- Motzer et al. *J Clin Oncol* 42, 2024 (suppl 4; abstr LBA358)

Behandlung von Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit einer Krebserkrankung in der Schweiz



MLaw
Ariana Aebi



MLaw
Carolin Ehrentraut



MLaw
Julia Tiefenbacher

Jugendliche und junge Erwachsene mit Krebs zeigen besondere Bedürfnisse auf, werden aber in der Medizin nicht als eigene Interessensgruppe wahrgenommen, sondern zusammen mit Kindern oder mit Erwachsenen behandelt. In diesem Beitrag wurde daher durch eine Interviewstudie näher untersucht, wo Jugendliche und junge Erwachsene (insbesondere im Alter von 16 bis 18 Jahren) in der Schweiz behandelt werden sowie die Vor- und Nachteile der verschiedenen Vorgehensweisen näher betrachtet.

Adolescents and young adults with cancer have special needs but are not recognized as a separate interest group in medicine but are treated together with children or adults. This article therefore used an interview study to analyze in more detail where adolescents and young adults (particularly those aged 16 to 18) are treated in Switzerland and to take a closer look at the advantages and disadvantages of the various approaches.

Key Words: AYA, Krebs, pädiatrische Onkologie, hochspezialisierte Medizin

Einleitung

Jugendliche und junge Erwachsene mit Krebs im Alter von 15-39 Jahren werden als AYA (engl. adolescents and young adults) bezeichnet (1). Der vorliegende Beitrag fokussiert sich auf die untersuchte Altersgruppe von 16- bis 18-jährigen Patient/-innen und bezeichnet diese als AYA. Krebs bei AYA ist selten (2). Die pädiatrische Onkologie gehört aufgrund der geringen Fallzahlen und der komplexen Behandlungsverfahren, verbunden mit einem hohen personellen und technischen Aufwand, zur hochspezialisierten Medizin (HSM) (3). AYA haben besondere Bedürfnisse, die sich von denjenigen der Kinder und auch von Erwachsenen unterscheiden. Im Ausland, z.B. in den USA, gibt es deshalb eigene AYA-Zentren, die an die Erwachsenenonkologie (4) oder an die Pädiatrie (5) angegliedert sind. In der Schweiz werden AYA hingegen nicht als eigene Interessensgruppe in der Medizin wahrgenommen, sondern entweder zusammen mit Kindern oder mit Erwachsenen behandelt (6). Es bestehen keine klaren gesetzlichen Regelungen, ob AYA in der Schweiz in einem Kinderonkologiezentrum oder auf der Erwachsenenstation behandelt werden. Der vorliegende Beitrag stellt die durchgeführte Interviewstudie vor, mit der Forschungsfrage: «Wo werden AYA – insbesondere 16- bis 18-jährige – mit Krebserkrankungen in der Schweiz behandelt?». Zudem wurden die Vor- und Nachteile der verschiedenen Vorgehensweisen näher betrachtet.

Methodisches Vorgehen

Zur Beantwortung der Forschungsfrage, auf welchen Abteilungen AYA behandelt werden, wurden Interviews mit Spitälern in der Schweiz durchgeführt. Es wurden insgesamt 33 Spitälern kontaktiert. Mit acht Spitälern kam ein Interview zustande. Das detaillierte Vorgehen kann der Grafik entnommen werden (Abb. 1).

Heterogener Umgang mit AYA

Aus den Interviews ergab sich, dass die Zuweisung zur jeweiligen Abteilung unterschiedlich erfolgen kann. Einerseits werden AYA in erster Linie durch den Hausarzt/die Hausärztin überwiesen. Andererseits kann eine Zuweisung auch durch eine spezialisierte Fachperson innerhalb der Behandlungsstätte erfolgen. Schliesslich kann eine Zuweisung auch im Rahmen eines Transitionsgesprächs stattfinden. Damit soll insbesondere auch die Nachsorge gewährleistet werden.

Die Befragung dazu, über welche Altersspanne Patient/-innen auf der jeweiligen Station behandelt werden oder werden sollten, hat

ergeben, dass hier ein Graubereich besteht. Grundsätzlich ist das Alter ein formales Zuweisungskriterium, und die Kinderonkologie nimmt Patient/-innen bis 18 Jahre auf, während auf der Erwachsenenonkologie Patient/-innen ab 18 Jahren behandelt werden. Dieses Vorgehen entspricht auch den Vorgaben der HSM. Von dieser starren Altersgrenze gibt es in der Praxis jedoch Abweichungen. Ein Spital vermutet diese Abweichung aufgrund der erst kürzlich erfolgten Anhebung der Altersgrenze von 16 auf 18 Jahre. Aus den Interviews hat sich einstimmig ergeben, dass das Alter eine künstliche Abgrenzung für die Zuweisung darstellt und starre Vorgaben zur Zuweisung allein aufgrund des Alters unerwünscht sind. Vielmehr ist die Tumorart ausschlaggebend, nämlich ob es sich um einen typischen Kinder- bzw. Erwachsenentumor handelt. Ein inoffizielles Kriterium der Zuweisung von AYA stellt die psychosoziale Situation der Patient/-innen dar. Je nach Autonomiebedürfnis und Grad der Selbstständigkeit sind Patient/-innen in der Pädiatrie oder in der Erwachsenenonkologie besser aufgehoben, was von den Expert/-innen gemäss eigenen Angaben auch berücksichtigt wird. Alle Interviewpartner/-innen haben betont, dass eine Einzelfallbetrachtung notwendig ist und die individuellen Bedürfnisse der Patient/-innen im Vordergrund berücksichtigt werden sollten.

Übergang zwischen der pädiatrischen Station und der Station für erwachsene Onkologiepatient/-innen

Die Befragung der Spitälern verdeutlichte eine unterschiedliche Handhabung des Übergangs von AYA aus einer pädiatrischen Onkologiestation zu einer Onkologiestation für Erwachsene. Der Ablauf hängt insbesondere von der internen Spitalorganisation und Vernetzung zwischen den einzelnen Onkologiezentren ab.

Es gaben fünf von acht Spitälern an, sie hätten kein Standard-Protokoll für den Übergang. Der Übergang würde in diesen Spitälern durch die Kinderonkologie an die Hand genommen. Dazu kontaktiere das behandelnde ärztliche Personal der pädiatrischen Onkologie die zukünftig behandelnden Mediziner/-innen der Erwachsenenonkologie und vereinbarte eine Sprechstunde für die betroffene Person. Betont wurde auch die aktive Unterstützung der AYA beim Übergang. In diesen fünf Spitälern finden jedoch regelmässig interdisziplinäre Tumorboards statt. Ein drittes der fünf Spitälern (Erwachsenenonkologie) berichtete zudem den Beizug einer externen Fachärztin zur Übernahme der Nachsorge bei Erwachsenen, die in der Kindheit eine Krebserkrankung hatten.

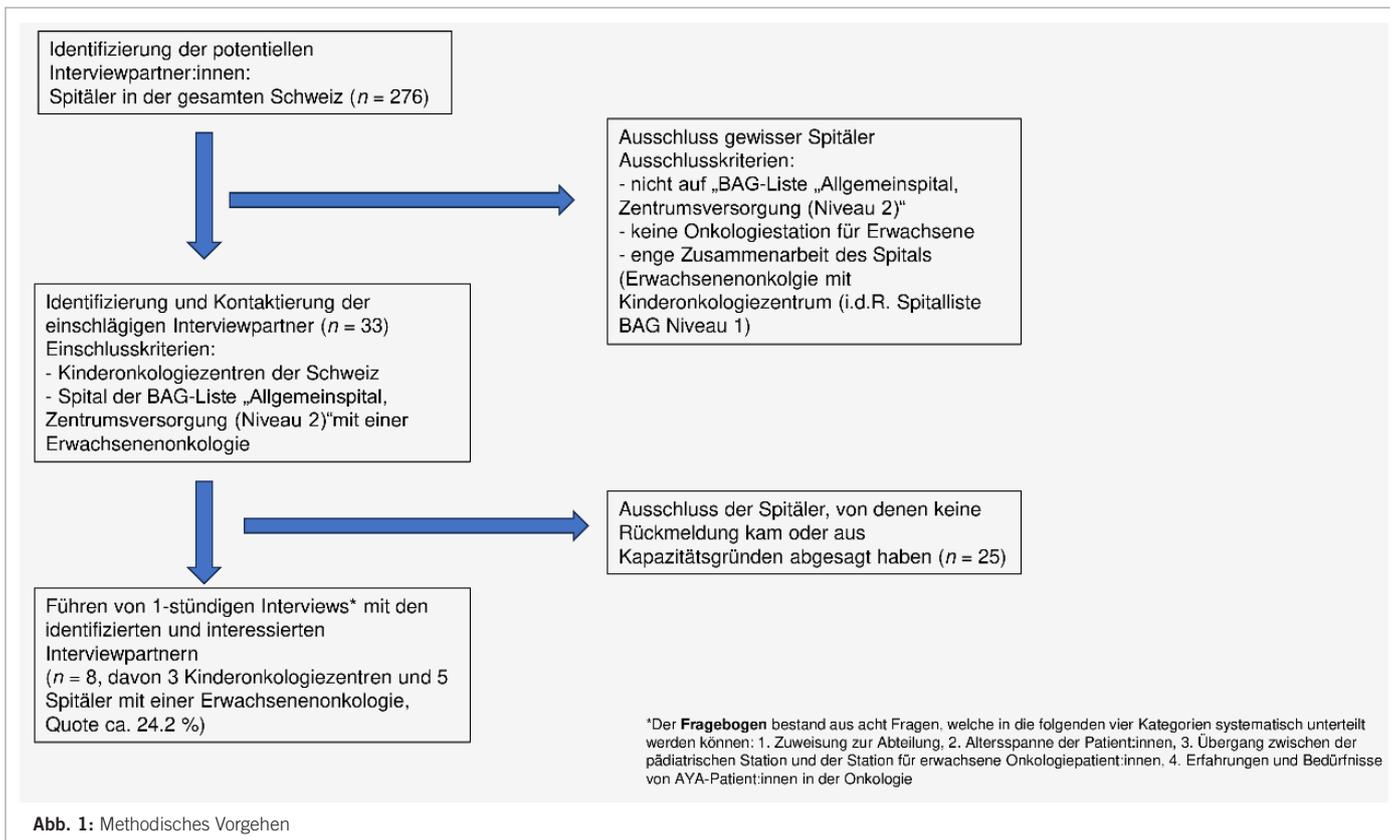


Abb. 1: Methodisches Vorgehen

In drei der befragten Spitäler etablierten sich sogenannte Transitionssprechstunden. Die Kinderonkologie begleitet die betroffenen AYA eng beim Übergang in die Erwachsenenonkologie. Der Übertritt wird bereits ein Jahr im Voraus geplant, wobei Mediziner/-innen der pädiatrischen Onkologie und der Erwachsenenonkologie zusammen mit den Betroffenen eine gemeinsame Sprechstunde abhalten, in welcher auch das weitere Vorgehen geplant wird und im sog. Survivorship Care Plan festgehalten wird. Es werden insgesamt zwei gemeinsame Sprechstunden organisiert, wobei diese vor dem Übertritt in die Kinderonkologie und im ersten Jahr danach auf die Erwachsenenonkologie abgehalten werden. Zwei weitere Spitäler, welche die Transitionssprechstunden nicht anbieten, haben zudem berichtet, dass sie das Konzept kennen und grundsätzlich begrüßen würden, allerdings die Fallzahlen in ihrem Spital zu gering wären, dass es sich lohnen würde.

Alle befragten Spitäler gaben an, dass unter Umständen auch über 18-Jährige während einer laufenden Behandlung auf einer pädiatrischen Station verbleiben dürfen. Es wurde zudem ausgeführt, dass in der Regel die Nachsorge von Kinderkrebsbetroffenen im Kinderonkologiezentrum bleibt.

Die Expert/-innen äusserten zudem, ausser den standesrechtlichen Empfehlungen keine Kenntnis von spitalübergreifenden oder gar schweizweiten schriftlichen Vorgaben zu Follow-up-Richtlinien zu haben. Gemäss ihrer Kenntnis sei der Übergang spitalintern geregelt und eine Einzelfallbetrachtung. Eine Ausnahme bilden die Transitionssprechstunden mit dem Survivorship Care Plan.

Erfahrungen und Bedürfnisse von AYA-Patient/-innen in der Onkologie

Die befragten Spitäler anerkennen alle, dass AYA im Alter von 16 bis 18 spezielle Bedürfnisse haben.

Das am häufigsten genannte Bedürfnis betrifft die Physioonkologie während der Behandlung bzw. Reha nach der Behandlung. Inge-

samt sprach sich die Hälfte der befragten Spitäler für die Wichtigkeit von Angeboten für AYA im Rahmen von Physiotherapie und Reha aus. Auch internationale Zusammenarbeiten seien interessant, weil beispielsweise in Deutschland Angebote bestünden, die Kinder und junge Erwachsene in eigene Interessensgruppen bei der Reha aufteilten. Drei der befürwortenden Spitäler erklärten, dass es im Rahmen von Reha-Behandlungen bei AYA oft zu Problemen mit der Kostenübernahme durch die Krankenkasse käme. Vier der befragten Spitäler sprachen sich für die Stärkung der Reproduktionsmedizin für AYA in Folge einer Krebsbehandlung aus. So könnte beispielsweise ein interdisziplinäres Team sich auch schon bei AYA verstärkt mit Fragen der Reproduktionsmedizin auseinandersetzen und AYA entsprechend aufklären.

Drei Spitäler bewerteten die Psychoonkologie zur Stärkung der psychischen Stabilität und des Selbstbewusstseins als wichtig. Insbesondere wurde von zwei Spitalern der Austausch in einer AYA-Peer-Group positiv gewertet.

Als klarer Vorteil für die Behandlung von AYA auf einer Kinderonkologie wird von drei Expert/-innen angegeben, dass die pädiatrischen Stationen einen anderen Stellenschlüssel für das Personal haben. Ausserdem sei das Betreuungsteam der pädiatrischen Kliniken interdisziplinärer aufgestellt und es seien mehr Ressourcen vorhanden. Diese Massnahmen fördern die Patient/-innen intensiver und holistischer.

Als Vorteil von Behandlungen von AYA auf Erwachsenenstationen wurde hingegen angegeben, dass AYA eher auf Augenhöhe wahrgenommen werden. Es wurde berichtet, dass AYA in der Erwachsenenonkologie in der Regel autonom sind und bspw. ohne Begleitung der Eltern zur Nachsorge kommen und sich daher viel offener zu ihren Problemen äussern können.

Zur Frage, ob eigene Abteilungen oder Zentren für AYA mit Krebs geschaffen werden sollten, besteht Zurückhaltung. Kritik bestand seitens eines Spitals insbesondere daran, dass sich eigene Units

**Adolescents and Young Adults (AYA) mit einer Krebserkrankung
im Kontext der Pädiatrie und der Erwachsenenonkologie**



AYA bezeichnet „Adolescents and Young Adults“ im Alter zwischen 15-39 Jahren. Im Fokus der Untersuchungen dieses Beitrags standen 16-18-jährige AYA mit einer Krebserkrankung.



Zentrale Bedürfnisse von AYA

Ermöglichung Austausch einer möglichst gleichaltrigen Peer-Group.

Bereitstellen von Informationen zum Thema Fortpflanzung, Reha-Möglichkeiten.

Wissen um die speziellen Bedürfnisse von AYA und Anerkennung als eigene Patient/-innengruppe.



Good Practice Ansätze zum Übergang von der Pädiatrie in die Erwachsenenonkologie:

Einzelfallbetrachtung (Reifegrad berücksichtigen, Spielraum betr. Alter bei der Überweisung).

Bei Bedarf Transitionssprechstunden durchführen.

Ausarbeiten eines Survivor Care Plans für die Nachsorge.

Abb. 2: Interview-Erkenntnisse

aufgrund der verhältnismässig kleinen Zahlen von Patient/-innen nicht lohnen würden. Wenn es eine eigene Unit für AYA gäbe, wäre laut diesem Spital eine Anlaufstelle in der Schweiz genügend. Die weiteren Meinungen zur Ausgestaltung von Angeboten für AYA divergierten ebenfalls stark: Ein Spital schlug eine spezielle AYA-Sprechstunde vor. Zwei weitere Spitäler waren der Meinung, dass dem Wunsch von AYA-Patient:innen, auf welcher Station sie behandelt werden möchten, Rechnung getragen werden sollte. Ein anderes Spital erklärte, dass die Altersgrenze nicht auf 16 bis 18 Jahre beschränkt sein sollte, sondern Patient/-innen bis zu 25 Jahren umfassen müsste, damit auch weitere Krebserkrankungen, wie Brustkrebs, beinhaltet seien (Abb. 2).

MLaw Ariana Aebi
MLaw Carolin Ehrentraut
MLaw Julia Tiefenbacher

Kompetenzzentrum Medizin - Ethik - Recht Helvetiae (MERH)
Universität Zürich
Rechtswissenschaftliche Fakultät
Freiestrasse 15, 8032 Zürich



Interessenskonflikt: Die Autorinnen haben keine Interessenskonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

Copyright bei Arztverlag medinfo AG

Take-Home Messages

- ◆ Eine schweizweite Praxis zur Zuweisung von 16- bis 18-jährigen Krebspatient:innen zu Kinder- oder Erwachsenenonkologiezentren besteht nicht.
- ◆ Starre Altersgrenzen sind entgegen den Regelungen der HSM bei der Zuweisung nicht sinnvoll – eine Einzelfallbetrachtung ist in jedem Fall notwendig;
- ◆ Transitionssprechstunden als Good Practice
- ◆ AYA werden von allen interviewten Spitalern als Gruppe mit eigenen Bedürfnissen wahrgenommen. Dieser Interessensgruppe sollte mit einer Stärkung der Angebote angemessen begegnet werden (insb. Peer-Group und interdisziplinäre Zusammenarbeit betr. Reproduktionsmedizin und Transitionssprechstunde).
- ◆ Zum Umgang mit AYA mit Krebs könnte sich die klinische Praxis in der Schweiz am internationalen Umfeld orientieren und den wissenschaftlichen Austausch pflegen (z.B. PeterMac Center, Melbourne, USA oder UT Health San Antonio, Texas, USA).

Literatur:

1. Vgl. Internet: <<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2800540>>, zuletzt besucht am 22.05.2023.
2. Jährlich erkranken ca. 340 Kinder und Jugendliche (im Alter von 0-19 Jahren) an Krebs in der Schweiz, vgl. Internet: <<https://www.kinderkrebs-schweiz.ch/aktuell/uebersicht-kampagnen/mein-kind-hat-krebs>>, zuletzt besucht am 29.04.2023; <<https://www.kinderkrebsregister.ch/statistiken-und-berichte/#:~:text=Krebs%20bei%20Kindern%20und%20Jugendlichen,Schweiz%20eine%20Krebserkrankung%20diagnostiziert%20wurde.>>, zuletzt besucht am 22.05.2023.
3. Gesundheitsdirektion (GDK) Erläuternder Bericht für die Zuordnung des Bereichs zur hochspezialisierten Medizin vom 26.08.2021, S. 16, <https://www.gdk-cds.ch/fileadmin/docs/public/gdk/themen/hsm/HSM-Bereiche/BT_PaedOnco_Re1_Zuord_SchlussBT_Pub_20210907_def_d.pdf>, zuletzt besucht am 22.05.2023 (nachfolgend: GDK, Erläuternder Bericht, S. ...).
4. PeterMac Center, Melbourne, USA, <<https://www.petermac.org/patients-and-carers/children-and-young-people/adolescents-and-young-adults-aya-for-patients>>, zuletzt besucht am 22.01.2024
5. UT Health San Antonio, Department of Pediatrics, Texas, USA <<https://som.uthscsa.edu/pediatrics/divisions/hematology-oncology/clinical-programs/adolescent-and-young-adult-program/>>, zuletzt besucht am 22.01.2024
6. Zum Ganzen STAUDINGER SINA, Unterstützungsprogramme für junge Krebspatienten, in: Schweizerische Zeitschrift für Sozialversicherung und berufliche Vorsorge, 2020, S. 17.

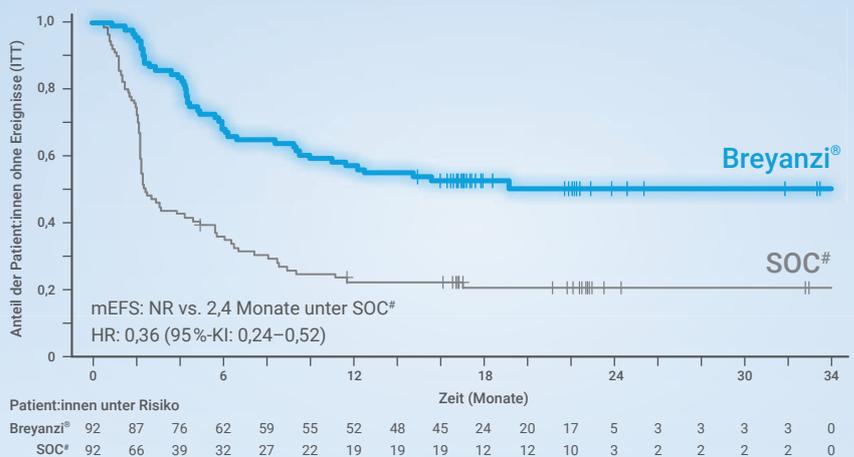
NEU CAR-T-Zell-Therapie ab der 2L zugelassen und vergütet¹

Breyanzi
(lisocabtagene maraleucel) DISPERSION FOR SUSPENSION

GO! DIREKT ZU BREYANZI®

nach dem 1. Therapieversagen bei r/r DLBCL, HGBCL und PMBCL^{*,**,*}

Überlegene Wirksamkeit gegenüber SOC^{***} in der 2L^{#,1-3}



Überzeugendes, gut kontrollierbares Sicherheitsprofil^{##,1-3}

Grad 3 | Grad 4/5 | Grad 3 | Grad 4/5
CRS 1% | 0% | NE 4% | 0%

SMART MADE SMARTER



Breyanzi® sind smartere gemachte T-Zellen: Sie werden mit der Fähigkeit ausgestattet, CD19-exprimierende Tumorzellen zu erkennen und anzugreifen.²

* Primär refraktär oder frühes Rezidiv ≤ 12 Monate nach Abschluss der Erstlinien-Chemoimmuntherapie. ** Breyanzi® ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit diffusem grosszelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), High-Grade-B-Zell-Lymphom (HGBCL) oder primär mediastinalem grosszelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), das auf die Erstlinien-Chemoimmuntherapie refraktär ist oder innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert bzw. mit rezidiviertem oder refraktärem (r/r) DLBCL, HGBCL oder PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien.¹ *** Salvage-Chemotherapie, gefolgt von HDCT und ASZT. # $p < 0,0001$ gegenüber SOC für EFS, CR und PFS.^{2,3} ## Safety Set ohne Crossover

ASZT Autologe Stammzelltransplantation; CR Komplettansprechen; CRS Zytokin-Freisetzungssyndrom; DLBCL Diffus grosszelliges B-Zell-Lymphom; EFS Ereignisfreies Überleben; HDCT Hochdosis-Chemotherapie; HGBCL Hochmalignes B-Zell-Lymphom; NT Neurologische Toxizität; PFS Progressionsfreies Überleben; PMBCL Primär mediastinales grosszelliges B-Zell-Lymphom; r/r rezidiert oder refraktär; SOC Standard of Care

Referenzen: 1. Fachinformation Breyanzi® (Lisocabtagen Maraleucel). www.swissmedinfo.ch. Stand September 2023. 2. Abramson JS et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of phase 3 TRANSFORM study. Blood. 2023 Apr 6;141(14):1675-1684. 3. Kamdar M et al. Lisocabtagene maraleucel versus standard of care with salvage chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as second-line treatment in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma (TRANSFORM): results from an interim analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2022 Jun 18;399(10343):2294-2308. Literatur auf Anfrage.

BREYANZI® (Lisocabtagen Maraleucel) ▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen siehe Fachinformation BREYANZI® auf www.swissmedinfo.ch. I: Bei Erwachsenen mit diffusem grosszelligem B-Zell-Lymphom (DLBCL), hochmalignem High-Grade-B-Zell-Lymphom (HGBCL) oder primär mediastinalem grosszelligem B-Zell-Lymphom (PMBCL), das auf die Erstlinien-Chemoimmuntherapie refraktär ist oder innerhalb von 12 Monaten nach der Erstlinien-Chemoimmuntherapie rezidiert (r/r) DLBCL, HGBCL oder PMBCL nach zwei oder mehr systemischen Therapielinien. D: Die Zieldosis beträgt 100×10^6 CAR-positive lebensfähige T-Zellen (bestehend aus einem 1:1-Zielverhältnis von CD8+ und CD4+ Zellkomponenten) innerhalb eines Bereichs von 44 bis 120×10^6 CAR-positiven lebensfähigen T-Zellen. Muss unter Leitung und Aufsicht von geschultem ärztlichem Personal in einem qualifizierten Behandlungszentrum verabreicht werden. KI: Überempfindlichkeit gegen Wirk-/Hilfsstoffe. Auch Kontraindikationen der lymphodepletierenden Chemotherapie beachten. W&V: Zytokin-freisetzungssyndrom (CRS) und neurologische Toxizitäten mit lebensbedrohlichen Reaktionen sind nach Behandlung mit BREYANZI® aufgetreten. Patient:innen sollten mindestens der ersten Woche nach der Infusion täglich überwacht werden. Bereitstellung von zwei Dosen Tocilizumab sowie Zugang zu einer weiteren Dosis innerhalb von 8 h ist sicherzustellen. Allergische Reaktionen sowie Virusreaktivierungen (HBV) können auftreten. Schwere Infektionen sowie febrile Neutropenien wurden beobachtet. Risiko länger anhaltender Zytopenien und Hypogammaglobulinämie. Patient:innen können sekundäre Malignome entwickeln. Keine Verabreichung an Patient:innen mit aktiven Infektionen oder entzündlichen Erkrankungen. Es liegen keine Daten zur Anwendung von BREYANZI® bei primären ZNS-Lymphomen, Lymphomen am Herzen und CD19 negativen DLBCL vor. Die Behandlung mit BREYANZI® kann zu einem Tumorlysesyndrom (TLS) führen. Das Lentivirus, das zur Herstellung von BREYANZI® verwendet wird, kann bei einigen HIV-Nukleinsäuretests zu falsch positiven Ergebnissen führen. Vakzinierung mit viralen Lebendimpfstoffen sollte 6 Wochen vor Behandlung vermieden werden. Die Spende von Blut, Organen, Gewebe und Zellen ist untersagt. IA: Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt. Theoretisches Risiko, dass Anti-EGFR-monoklonale Antikörper die Anzahl der BREYANZI®-Zellen und somit deren Nutzen reduzieren könnten, da ein verkürzter EGFR auf den CAR-T-Zellen exprimiert wird. UAW: Infektionen, verminderte Anzahl Blutzellen, Hypofibrinogenämie, CRS, Hypogammaglobulinämie, Hypophosphatämie, Schlaflosigkeit, Angst, Delirium, Kopfschmerzen, Enzephalopathie, Schwindel, Tremor, Aphasie, periphere Neuropathie, Sehstörungen, Ataxie, Geschmacksstörung, Kleinhirnsyndrom, zerebrovaskuläre Erkrankung, Krampfanfall, Tachykardie, Arrhythmie, Hypotonie, Hypertonie, Thrombose, Husten, Dyspnoe, Pleuraerguss, Hypoxie, Übelkeit, Obstipation, Diarrhö, Bauchschmerzen, Erbrechen, Gastrointestinale Blutungen, Hautausschlag, Akute Nierenschädigung, Müdigkeit, Pyrexie, Ödem, Schüttelfrost, Infusionsbedingte Reaktionen. P: BREYANZI® ist in Kryokonservierungs-Durchstechflaschen erhältlich. Jede Durchstechflasche enthält 4,6 ml Zellsuspension (CD8+ und CD4+ Zellkomponenten separat) (A). Ausführliche Informationen: Fachinformation auf www.swissmedinfo.ch. ZI: Bristol-Myers Squibb SA, Hinterbergstrasse 16, 6312 Steinhausen. Version 09/2023.

Ist die PSA=VERDOPPELUNGSZEIT Ihres Patienten ZU SCHNELL?

Identifizieren
Sie Patienten
mit einem hohen
BCR-Risiko¹⁻⁷

Innerhalb von 5 Jahren

43% der Männer mit schneller
PSADT können Fernmetastasen
entwickeln⁶

5X Männer mit hohem BCR-Risiko
haben einen 5-fachen Anstieg
des Sterberisikos⁷

Handeln Sie schnell! Besuchen Sie: **www.psadoublingtime.ch**

BCR= Biochemical Recurrence; PSA= Prostate-Specific Antigen; PSADT= Prostate-Specific Antigen Doubling Time.

Referenzen:

1. Paller CJ et al. Management of biochemically recurrent prostate cancer after local therapy: evolving standards of care and new directions *Clin Adv Hematol Oncol* 2013;11(1):14-23.
2. Ward JF et al. Management of biochemically recurrent prostate cancer after local therapy: evolving standards of care and new directions. *J Urol* 2003;170(5):1872-1876.
3. Freedland SJ et al. A phase 3 randomised study of enzalutamide plus leuprolide and enzalutamide monotherapy in high-risk non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer with rising PSA after local therapy: EMBARK study design. *BMJ Open* 2021;11(8): e046588
4. NCCN Guidelines. Prostate Cancer. Version 1. 2023.
5. EAU Guidelines Available at: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>. Date accessed: July 2023.
6. Pinover WH et al. Validation of a Treatment Policy for Patients with Prostate Specific Antigen Failure after Three-Dimensional Conformal Prostate Radiation Therapy. *Cancer* 2003;97(4):1127-1133.
7. Tilki D et al. External Validation of the European Association of Urology Biochemical Recurrence Risk Groups to Predict Metastasis and Mortality after Radical Prostatectomy in a European Cohort *Eur Urol* 2019;75(6):896-900.



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

ctDNA beim Kolonkarzinom – der Weg in die Klinik in der adjuvanten Situation



Dr. med.
Christian Weisshaupt

Beim Kolonkarzinom stellt sich insbesondere nach Resektion im Stadium II die Frage, ob eine adjuvante Chemotherapie zur Verbesserung des Überlebens notwendig ist. Im Stadium III ist die adjuvante Chemotherapie unbestritten, in den letzten Jahren wurde aber die Dauer der Therapie – 3 versus 6 Monate – ausgiebig untersucht und festgestellt, dass für sehr viele Situationen eine Dauer von 3 Monaten ausreicht. Bisher wurden klinische und pathologische Risikofaktoren zu Rate gezogen, ob im Stadium II eine adjuvante Therapie durchgeführt werden soll und ob im Stadium III doch eine 6-monatige Behandlung mit Oxaliplatin und Fluorouracil erfolgen muss. In diesem Feld ist die Bestimmung von zirkulierender Tumor-DNA ein wichtiger Baustein zur Rezidivrisiko-Abschätzung und scheint die Stratifizierung deutlich sicherer zu machen.

For Stage II Colon cancer there is lot of debate, whether adjuvant chemotherapy is really necessary after surgery to increase disease free or overall survival and for stage III there has been work done in deescalate duration of therapy from 6 to 3 months for many situations. Up to now decision making for or against adjuvant chemotherapy in stage II and whether to treat 6 or 3 months after surgery in stage III has been done using clinicopathological risk factors. In this field ctDNA becomes an important tool for better defining recurrence risks.

Keywords: Stage II Colon cancer, clinicopathological risk factors, ctDNA, recurrence risks

Risikostatifizierung durch Nachweis von ctDNA beim Kolonkarzinom

In den Stadien II und III des Kolonkarzinoms ist trotz erfolgreicher Chirurgie das 5-Jahresüberleben bei ca. 68-83% bzw. 45-65% und das Rezidivrisiko kann im Stadium II bei Vorliegen von Risikofaktoren mit einer 5FU-haltigen Therapie um ca. 3-5% und im Stadium III mit einer 5FU- und Oxaliplatin-haltigen Kombinations-Chemotherapie um ca. 15-20% gesenkt werden (1). Insbesondere im Stadium II, wo die Risikoreduktion gesamthaft recht gering scheint, ist die richtige Selektion der Patienten, welche eine adjuvante Chemotherapie erhalten, essenziell (2,3). Aber auch im Stadium III mag es Patienten geben, bei welchen evtl. keine oder eine weniger toxische Therapie ausreichend wäre. So wurde nämlich in einer Analyse von 12'834 Patienten im Stadium III, welche in der IDEA-Studie eingeschlossen waren, gesehen, dass das 5-Jahres krankheitsfreie Überleben stark variierte in den klinischen Gruppen mit tiefstem Risiko (T1N1a) mit 89% bis zu nur noch 31% mit höchstem klinischem Risiko (T4N2b), der Nutzen der adjuvanten Therapie war ebenso unterschiedlich gross. So ergab diese Analyse eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens von 8% bei den Patienten mit niedrigem Risiko und bis zu 20% bei den Hochrisikosituationen (4).

Eine wichtige grössere Arbeit zur Frage bzgl. prädiktiver Aussage von postoperativem Nachweis von ctDNA nach Resektion von Stadium II Kolonkarzinomen ist die Studie von Tie et al., publiziert 2016 (5). In dieser Studie wurden 231 Patienten eingeschlossen, wobei bei 230 Patienten eine verwertbare somatische Mutation im Tumorgewebe gefunden wurde. Bei 20 dieser Patienten (8.7%) wurde in der Zeit 4-10 Wochen postoperativ diese tumor-spezifische Mutation im Plasma gefunden. 52 von diesen 230 Patienten wurden mit adjuvanter Chemotherapie behandelt und aus der Analyse ausgenommen, um die prognostische Aussage nicht zu verringern. Somit wurde schliesslich bei 14 von 178 analysierten Patienten (7.9%) zirkulierende Tumor-DNA gefunden. 92.1 % waren somit ctDNA negativ. Im medianen Beobachtungszeitraum von 27 Monaten hatten bei den positiv getesteten Patienten 78.6% ein radiologisch detektierbares Rezidiv und bei den negativ getesteten lediglich 9.8%. Das rezidiv-freie Überleben

war somit bei den ctDNA positiven deutlich geringer mit einer Hazard-Ratio von 18.

In einer ergänzenden Analyse von derselben Autorin, publiziert im 2021 (6), wurden 3 Kohorten gepoolt, auch Stadium III Kolonkarzinome und eine Rektumkarzinomkohorte eingeschlossen.

Übereinstimmend mit dem höheren pathologischen Stadium waren auch mehr Patienten postoperativ ctDNA positiv, so wurde bei den Stadium II Patienten bei 8.7% und bei den Stadium III Patienten bei 21% ctDNA nach der Primäroperation nachgewiesen.

In den meisten Studien wird jeweils angegeben, ob ctDNA nachgewiesen wurde oder nicht, hier wurde noch die Abhängigkeit von der Höhe der nachgewiesenen Allelfrequenz der gesuchten Mutation berichtet, wobei auch hier bei höherer Allelfrequenz ein höheres Risiko für ein Tumorrezidiv gesehen werden konnte.

Die jüngste Publikation der GALAXY-Analyse, der Observationsarm der CIRCULATE-Japan, bestätigt und verfeinert die bisherigen Resultate. In dieser Studie wurden Stadien II bis resektable Stadium IV Patienten eingeschlossen, weiter auch Patienten mit Rektumkarzinom.

Das Ziel war, den bezüglich Rezidivrisiko prädiktiven Wert der postoperativ positiven ctDNA zu zeigen und auch die Auswirkung auf die adjuvante Chemotherapie zu analysieren (7).

Die Analyse der ctDNA erfolgte 4 und 12 Wochen postoperativ, 1039 Patienten wurden analysiert und 18% (187 Patienten) waren ctDNA positiv, 4 Wochen postoperativ. Patienten, welche innerhalb der 12 Wochen rezidierten oder zum Zeitpunkt 12 Wochen postoperativ keine ctDNA-Analyse erhielten, wurden ausgeschlossen, dies, um die ctDNA-Dynamik korrekt analysieren zu können. Somit wurden schliesslich 838 Patienten in die Analyse eingeschlossen und es blieben 182 Patienten mit positivem Nachweis von ctDNA.

Für die ctDNA Analyse wurde eine Tumor-informed Methode mittels «whole-exome-sequencing» verwendet. Die am häufigsten verwendeten Gene waren TP53 und APC.

Nach einem Follow-up von gut 16 Monaten konnte folgendes gezeigt werden: Patienten, welche 4 Wochen postoperativ einen positiven ctDNA-Nachweis hatten, rezidierten zu 61.4% im Gegensatz zu nur 9.5% der Patienten mit negativem ctDNA-Resultat zum glei-

TAB. 1 ctDNA Studien								
Land	Deutschland/ Österreich/ Schweden	Frankreich	UK	Japan	Niederlanden	Australien	Australien/ Kanada	USA/ Kanada
Studie	CIRCULATE	CIRCULATE- PRODIGE	TRACC	VEGA	MEDOCC- CrEATE	DYNAMIC	DYNAMIC-III	COBRA
Studienpopu- lation	Stadium II	Stadium II	Stadium II mit Risikofaktoren und III	Stadium II mit Risikofaktoren und low-risk Stadium III	Stadium II (low-risk)	Stadium II	Stadium III	Stadium II (low-risk)
Assay	Dresden NGS	ddPCR (Methylierungs- marker)	NGS	Signatera	PGDx elio	Safe-SeqS	Safe-SeqS	Guardant, LUNAR-1
Patientenzahl	3609	1980	1621	1240	1320	450	1000	1408
Intervention	ctDNA pos Randomisati- onChemo vs. keine Chemo	ctDNA pos Randomisati- onChemo vs. keine Chemo	Deeskalation bei ctDNA neg.	Deeskalation bei ctDNA neg.	ctDNA pos: Chemo, ctDNA neg: keine Chemo	ctDNA pos: Chemo, ctDNA neg: keine Chemo	ctDNA gesteuerte Deeskalation oder Eskala- tion	ctDNA pos: Chemo, ctDNA neg: keine Chemo

chen Zeitpunkt, was einer Hazard-Ratio von 10 entspricht. Dieser Trend konnte für alle pathologischen Stadien gezeigt werden, wobei die Hazard-Ratio für die lokalisierteren Stadien höher war als für resezierte Stadien IV. Die Risikostratifizierung konnte mittels traditionellen klinikopathologischen Faktoren bezüglich krankheitsfreien Überlebens in den Stadien II-III in dieser Analyse nicht signifikant diskriminieren. Die Untersuchung des Nutzens der adjuvanten Therapie bei Hochrisiko Stadien II und Stadium III Patienten konnte einen signifikanten Nutzen zeigen bei Patienten, welche ctDNA positiv waren, bei Patienten, welche ctDNA negativ waren, war der Nutzen bzgl. krankheitsfreiem Überleben nicht signifikant. Ein weiterer Punkt, der gezeigt werden konnte, ist dass ctDNA-Clearance unter adjuvanter Chemotherapie prognostisch günstig ist, bzw. die fehlende Clearance definitiv prognostisch schlecht. Wichtig ist hier nochmals anzumerken, dass dies rein beobachtende Resultate sind und die Therapieentscheide jeweils auf klinischen und pathologischen Faktoren beruhten und dass der Follow-up mit 16 Monaten für krankheitsfreies Überleben von kurativ therapierten Kolonkarzinomen noch kurz ist. Wichtig werden prospektive und randomisierte Studien, welche zur Deeskalation der adjuvanten Therapie für die prognostisch günstigen Situationen mit postoperativ fehlendem ctDNA-Nachweis führen können und Therapie-Eskalationsstrategien, um die ganz schlechte Situation der fehlenden ctDNA-Clearance trotz adjuvanter Chemotherapie zu verbessern.

Adjuvante Chemotherapie gesteuert nach Bestimmung von ctDNA

Die DYNAMIC-Studie, publiziert im NEJM 2022, hat sich die Frage gestellt, ob bei Stadium II Kolonkarzinomen nach Resektion und fehlendem Nachweis von ctDNA auf die adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann, ohne das Rezidivrisiko zu verschlechtern (8).

In dieser Studie wurden Patienten mit folgenden Tumorstadien eingeschlossen: T3 oder T4, N0 und M0. Das Studiendesign ist eine randomisierte Phase 2 Studie, es wurde 2:1 randomisiert in entweder ctDNA gesteuerte Therapieentscheidung versus Therapieentscheid analog den bekannten klinikopathologischen Risi-

kofaktoren beim Stadium II (pT4, weniger als 12 Lymphknoten im Resektat, G3, LV1, Pn1, Ileus). ctDNA wurde mittels Tumorinformed Ansatz 4 und 7 Wochen postoperativ bestimmt. Die Resultate wurden den Behandlern 8 bis 10 Wochen postoperativ mitgeteilt. Wenn zu einem der Zeitpunkte ctDNA nachgewiesen wurde, wurde eine adjuvante Therapie durchgeführt, die Art und Weise war dem jeweiligen Kliniker überlassen. Waren bei beiden Zeitpunkten die ctDNA-Ergebnisse negativ, dann wurde keine Chemotherapie durchgeführt. Der primäre Endpunkt dieser Studie war das Rezidiv freie Überleben nach 2 Jahren. 459 Patienten wurden in diese Studie eingeschlossen, bei der Datenanalyse war der mittlere Follow-up 37 Monate. In der ctDNA-gesteuerten Therapiegruppe erhielten weniger Patienten eine adjuvante Therapie (15 versus 28%) und trotzdem blieb das krankheitsfreie Überleben in beiden Gruppen gleich. Patienten, welche einen positiven ctDNA Nachweis hatten, erhielten öfter eine Oxaliplatin-haltige adjuvante Chemotherapie als die Patienten im Standard-Strategiearm. Insbesondere die Stadium II Patienten mit niedrigem Rezidivrisiko hatten bei ctDNA-Negativität eine sehr gute Prognose mit einem Rezidiv freien Überleben von mehr als 96% nach 3 Jahren. Beim T4-Stadium bestand auch bei negativer ctDNA doch ein gewisses Rezidivrisiko, diese Subgruppen waren aber post hoc analysiert worden. Sicher konnte gezeigt werden, dass mit dieser ctDNA-gesteuerten Therapieentscheidung im Stadium II deutlich adjuvante Chemotherapie mit auch teils persistierender Langzeittoxizität wie Polyneuropathie, gespart werden kann. Insgesamt wurde hier die adjuvante Therapie eher spät nach Operation begonnen und dies wird auch für den klinischen Alltag dann wichtig sein für die Logistik der ctDNA- Analysen.

In vielen Ländern laufen derzeit Studien mit der Fragestellung bzgl. De-Eskalation aber teils auch mit der Frage nach Intensivierung der Behandlung gesteuert anhand von ctDNA-Analysen, teils im Stadium II, teils im Stadium III und teilweise auch kombiniert und auch Studien, welche Rektumkarzinompatienten einschliessen (Tab. 1).

Die Resultate der bisherigen Studien sind sehr ermutigend, dass mit dem Messen der ctDNA nach kurativ intendierter Resektion von Kolonkarzinomen für die Rezidivrisikobeurteilung ein star-

kes neues Werkzeug dazukommen wird. Vergessen darf man aber dabei nicht, dass in all diesen bisherigen Arbeiten auch ohne Nachweis von ctDNA ca. 10% der Patienten ein Rezidiv erlitten und dass auch nicht alle mit positiver ctDNA in den Beobachtungszeiträumen der Studien ein offensichtliches Rezidiv hatten.

Dr. med. Christian Weisshaupt

Klinik für Medizinische Onkologie und Hämatologie
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95
9007 St. Gallen



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

Copyright bei Aertzeverlag medinfo AG

Literatur:

- Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, u. a. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* Oktober 2020;31(10):1291–305.
- Benson AB, Hamilton SR. Path Toward Prognostication and Prediction: An Evolving Matrix. *J Clin Oncol.* 10. Dezember 2011;29(35):4599–601.
- O'Connor ES, Greenblatt DY, LoConte NK, Gangnon RE, Liou JI, Heise CP, u. a. Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer With Poor Prognostic Features. *J Clin Oncol.* 1. September 2011;29(25):3381–8.
- Sobrero, A. F. et al. A new prognostic and predictive tool for shared decision making in stage III colon cancer. *Eur. J. Cancer* 138, 182–188 (2020).
- Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, u. a. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med* [Internet]. 6. Juli 2016 [zitiert 18. Oktober 2023];8(346). Verfügbar unter: <https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.aaf6219>
- Tie J, Cohen JD, Lo SN, Wang Y, Li L, Christie M, u. a. Prognostic significance of postsurgery circulating tumor DNA in nonmetastatic colorectal cancer: Individual patient pooled analysis of three cohort studies. *Int J Cancer.* 15. Februar 2021;148(4):1014–26.
- Kotani D, Oki E, Nakamura Y, Yukami H, Mishima S, Bando H, u. a. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer. *Nat Med.* Januar 2023;29(1):127–34.
- Tie J, Cohen JD, Lahouel K, Lo SN, Wang Y, Kosmider S, u. a. Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. *N Engl J Med.* 16. Juni 2022;386(24):2261–72.

Take-Home Message

- ◆ Für resezierte Kolonkarzinome konnte gezeigt werden, dass der Nachweis von ctDNA postoperativ prognostisch ungünstig ist
- ◆ Die DYNAMIC-Studie konnte erstmals in einem randomisierten Design zeigen, dass beim Stadium II (ausser pT4, post-hoc-Analyse) nach Resektion bei negativer ctDNA auf eine adjuvante Chemotherapie verzichtet werden kann bei gleichbleibendem Krankheitsfreiem Überleben.
- ◆ Weltweit laufen viele Studien mit Deeskalation- und teils auch Eskalationsstrategien gesteuert am Resultat von ctDNA-Analysen nach kurativer Operation eines Kolonkarzinoms.

ANKÜNDIGUNG



Vol. 14 – Ausgabe 01 – März 2024

Was bietet Ihnen die nächste Ausgabe?

FORTBILDUNG

- Nasopharynxkarzinom
- Therapieoptionen bei HR+ /HER2-metastasiertem Brustkrebs.
- Update Rektumkarzinom

JOURNAL WATCH

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

Die **ERSTE** und **EINZIGE** Immuntherapie
bei fortgeschrittenem CSCC[#] und **jetzt**
neu bei fortgeschrittenem BCC^{##}



Überzeugende Wirksamkeit (ORR)

- laBCC: 32,1 %¹
- mBCC: 24,1 %²
- aCSCC: 47,2 %³

Vorteilhaftes Nutzen-Risiko-Profil¹

[#] LIBTAYO[®] ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanem Plattenepithelkarzinom (CSCC), die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.³
^{##} LIBTAYO[®] ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Basalzellkarzinom (BCC), bei denen eine Krankheitsprogression unter einem HHI aufgetreten ist oder die einen HHI nicht vertragen.³
aCSCC = fortgeschrittenes kutanes Plattenepithelkarzinom; BCC = Basalzellkarzinom; CSCC = kutanes Plattenepithelkarzinom; HHI = Hedgehog-Signalweg-Inhibitor; laBCC = lokal fortgeschrittenes Basalzellkarzinom; mBCC = metastasiertes Basalzellkarzinom; ORR = objektive Ansprechrate.

1. Stratigos AJ et al., Phase 2 open-label, multicenter, single-arm study of cemiplimab in patients with locally advanced basal cell carcinoma after hedgehog inhibitor therapy: Extended follow-up. J Am Acad Dermatol 2023 Oct 14:S0190-9622(23)02972-9. doi: 10.1016/j.jaad.2023.08.111.22. 2. Fachinformation LIBTAYO[®] (Cemiplimab), Stand Oktober 2023. 3. Rischin D et al., Integrated analysis of a phase 2 study of cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma: extended follow-up of outcomes and quality of life analysis. J Immunother Cancer 2021 Aug;9(8):e002757. doi: 10.1136/jitc-2021-002757.

Alle Referenzen können auf Anfrage zur Verfügung gestellt werden.

Libtayo[®] Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

W: Cemiplimab. I: Monotherapie von erwachsenen Patienten mit lokal-fortgeschrittenem/metastasiertem kutanem Plattenepithelkarzinom (CSCC) bzw. Basalzellkarzinom (BCC), die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen (CSCC), oder die unter HHI (Hedgehog-Inhibitoren) progredient/intolerant waren (BCC). Monotherapie für die Erstlinienbehandlung von erwachsenen Patienten mit *lokal fortgeschrittenem/ metastasiertem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) ohne EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen und $\geq 50\%$ PD-L1-Expression der Tumorzellen, *die nicht für eine chirurgische Resektion/definitive Radiochemotherapie qualifiziert sind; oder *ein metastasiertes NSCLC aufweisen. NSCLC-Erstlinientherapie (lokal-fortgeschritten, nicht chirurgisch resezierbar/eine definitive Radiochemotherapie kommt nicht in Betracht, oder metastasiert; ohne genomische EGFR-, ALK- oder ROS1-Aberrationen): SCC unabhängig von PD-L1 Expression; non-SCC $\geq 1\%$ PD-L1 Expression der Tumorzellen, und in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie. Patienten mit einer Anamnese von weniger als hundert Zigaretten im Leben waren von der pivotalen Studie ausgeschlossen. D: 350 mg alle 3 Wochen als i. v. Infusion über 30 Minuten bis zur Progression, maximal 2 Jahre. KI: Überempfindlichkeit gegenüber Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. VM: Schwerwiegende/tödlich verlaufende immunvermittelte Reaktionen wurden beobachtet, u. a. hämolytische Anämie, transverse Myelitis unter anti-PD-1 Therapie. Überwachen der Patienten bei Verdacht auf immunvermittelte Nebenwirkungen: Patient untersuchen, behandeln und die Behandlung mit Cemiplimab vorübergehend unterbrechen oder dauerhaft absetzen. Patienten auf Anzeichen/Symptome von infusionsbedingten Reaktionen überwachen, ggf. durch Anpassung der Behandlung sowie Gabe von Kortikosteroiden behandeln. Bei Transplantatempfängern kann das Abstossungsrisiko erhöht sein, daher sorgfältige Nutzen/Risiko-Abwägung. Embryofetale Toxizität wurde im Tierversuch nachgewiesen; Anwendung in der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne zuverlässige Verhütung nur bei vitaler/kritischer Indikation.¹ NW: Infektion der oberen Atemwege/Harnwege, Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, infusionsbedingte Reaktionen, Störungen der Schilddrüsenfunktion, Hypophysitis, Nebenniereninsuffizienz, Kopfschmerzen, periphere Neuropathie, Bluthochdruck, verminderter Appetit, Hyperglykämie, Hypoalbuminämie, Husten, Dyspnoe, Pneumonitis, Magen-Darm-Beschwerden, Erhöhung der Leber- und Gallenwerte, Hepatitis, Schlaflosigkeit, kutane Nebenwirkungen: Alopezie, aktinische Keratose; muskuloskeletale Schmerzen, Arthritis, Nephritis, erhöhte Kreatinin-Werte im Blut, Fatigue, Fieber, Gewichtsverlust.¹ P: Libtayo 350 mg/7 ml: Karton mit 1 Einzeldosis-Durchstechflasche. AK: A. Zul-Inh.: sanofi-aventis (schweiz) ag, 3, route de Montfleury, 1214 Vernier/GE. Stand Info.: Oktober 2023. ¹Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch.

State of the Art Therapie bei fortgeschrittenen Basalzellkarzinomen



Dr. med.
Mirjam C. Nägeli

Das Basalzellkarzinom (BZK) ist der häufigste Tumor in der hellhäutigen Bevölkerung. Es entwickelt nur äusserst selten Metastasen, kann aber lokal invasiv und destruktiv wachsen, wenn die Therapie verzögert wird. Therapie der Wahl ist die chirurgische Exzision. Bei fortgeschrittenem BZK, wo die Chirurgie nicht angebracht und eine Radiotherapie nicht möglich ist, kommt eine Systemtherapie mit smoothed inhibitoren zum Einsatz. Neu zugelassen in der Schweiz ist auch die Immuntherapie mit anti PD1 als second line Therapie. Wichtig ist die interdisziplinäre Besprechung am Tumorboard bei fortgeschrittenen BZK zur Therapieplanung.

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common tumour in the fair-skinned population. It only develops metastases extremely rarely, but can grow locally invasive and destructive if treatment is delayed. Surgical excision is the treatment of choice. In advanced BCC, where surgery is not appropriate and radiotherapy is not possible, smoothed inhibitors are used. Immunotherapy with anti PD1 as a second line therapy is also newly authorised in Switzerland. Interdisciplinary discussion at the tumour board is important for therapy planning in advanced BCC.

Keywords: basal cell carcinoma, smoothed inhibitor, anti PD1 therapy

Das Basalzellkarzinom (BZK) ist der häufigste Tumor überhaupt in der hellhäutigen Bevölkerung weltweit, die Inzidenz ist steigend (1,2). Ursache ist die chronische UV-Exposition, weshalb es erst im höheren Alter auftritt (ausser bei Genodermatosen). Wahrscheinlich erleidet jeder Dritte Hellhäutige achtzigjährige Mensch ein BZK. Aufgrund seiner Häufigkeit besteht keine Meldung im Krebsregister, weshalb die genauen Zahlen unklar sind. Das BZK gehört zum weissen Hautkrebs, NonMelanomaSkinCancer, zusammen mit dem Spinozellulären Karzinom (Verhältnis Basalzellkarzinome: spinozelluläre Karzinome 4:1 in der immunkompetenten Bevölkerung).

Therapie der Wahl ist die chirurgische Exzision

Die Therapie der Wahl für das BZK ist eine chirurgische Exzision, im besten Fall mittels MOHS Chirurgie, der mikrographisch kontrollierten Chirurgie mit einer 98%igen Heilungsrate (3). Superfizielle Basalzellkarzinome können mittels Kryochirurgie, Photodynamischer Therapie oder Salbentherapien (Imiquimod, 5-FU) behandelt werden; noduläre BZK können gut auch mittels Radiotherapie therapiert werden, während szirrhöse BZK weniger gut auf Radiotherapie ansprechen und mit hohen Rezidivraten verbunden sind und chirurgisch entfernt werden sollen (3).

Systemtherapie, wenn Chirurgie oder Radiotherapie nicht möglich sind

Wenn eine Radiotherapie oder eine chirurgische Exzision nicht angebracht sind (Aetas, Operabilität, Compliance, grosse Mutilation), dann kommt die Systemtherapie zum Zug. Diese Entscheidung sollte an einem interdisziplinären Tumorboard gefällt werden. First line zugelassen bei fortgeschrittenen BZK (lokal fortgeschritten: la BZK und metastasierten BZK: mBZK) sind smoothed inhibitoren (SMOi) wie Sonidegib und Vismodegib. Diese zielgerichtete oral verfügbare Therapie ist ein Hedgehog-Inhibitor, der direkt in die Pathophysiologie von BZK eingreift. In der ERIVANCE-BCC Studie wurde Vismodegib zugelassen mit 1 Kapsel täglich à 150mg mit einer ORR von 40% (mBZK) und 60% (la BZK). Sonidegib wurde zugelassen mit einer Dosis von 1x200mg in der Zulassungsstudie BOLT mit einer ORR von 56% (laBZK) und 8% (mBZK). Die Nebenwirkungen von SMOi sind unter anderem Muskelspasmen, Hypogeusie mit Gewichtsverlust und Haarausfall. Limitierende Faktoren für eine Langzeitbehandlung von SMOi sind die Toxizität mit Verlust der Lebensqualität und der Therapieadhärenz sowie des Wirkungsverlusts durch das Auftreten einer sekundären Resistenz. Zur Therapieverbesserung kann eine Dosisreduktion oder Dosisunterbrechung (z.B. 2 Monate on, 2 Monate



Abb. 1a: 83 jähriger Patient mit multiplen ulzerierten Basalzellkarzinomen, Ausgangssituation



Abb. 1b: Nach 4 Monaten Therapie mit smoothed inhibitor Sonidegib (CR)

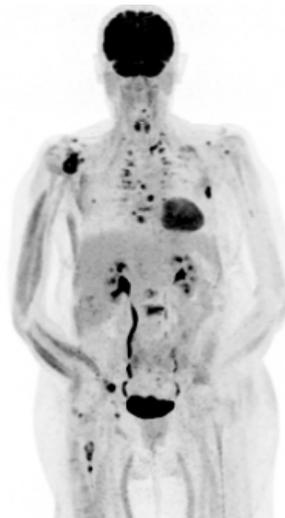


Abb. 2: 72 jährige Patientin mit ulzeriertem basosquamösem Basalzellkarinom dorsale Schulter rechts. Zudem zervikale Lymphknotenmetastasen rechts und multiple Knochenmetastasen bei Erstvorstellung 3/2019. 3,5 Jahre nach Erstdiagnose verstorben. Sukzessive Therapien: Exzision BZK Schulter, Vismodegib, Itraconazol zusätzlich, Radiotherapie Knochenmetastasen, Cetuximab, Cemiplimab, Sonidegib, Carboplatin/Taxol, best supportive care

off) versucht werden oder eine Wiederaufnahme der Behandlung bei Progress nach Therapiepause.

Falls es unter der Therapie mit SMOi zu keinem Ansprechen oder einem Rezidiv/einer Resistenz kommt, ist neu in der Schweiz seit Ende 2023 anti PD1 Cemiplimab zugelassen. Dieser wird in derselben Dosis wie auch für das kutane Plattenepithelkarzinom verabreicht (350mg Flatdose alle 3 Wochen i.v.). Die Zulassungsstudie zeigte eine ORR von 31% bei laBZK (also deutlich tiefer als beim Spinozellulären Karzinom).

Die Anwendung von topischen SMOi (Patidegib-Gel 2%) wird in Studien geprüft. Itraconazol ist ein weiterer potenter SMOi, welcher in Studien seine Wirkung jedoch verfehlte.

Man fragt sich, wieso Patienten mit riesigen ulzerierten Basalzellkarzinomen sich erst sehr spät ärztlich vorstellen. Häufig versuchen die Patienten bei diesem relativ langsam wachsenden Tumor Salben anzuwenden und stellen sich erst vor, wenn der Tumor blutet und stinkt. Häuft verursacht er lange keine Schmerzen, was die späte Vorstellung mit erklärt.

Ausblick

Es befinden sich eine Reihe von neuen Substanzen in klinischer Prüfungen. Gerade metastasierte BZK haben eine sehr schlechte Prognose mit einem medianen Überleben nach mBZK Diagnostikstellung von 54 Monaten, Fernmetastasen sogar nur 24 Monate und bei regionalen Metastasen 87 Monate (4). Wenn SMOi und

anti PD1 nicht mehr wirken, gibt es folgende off label Möglichkeiten, die wir auch schon angewendet haben:

- ▶ Wechsel des SMOi Präparates (von Vismodegib auf Sonidegib oder umgekehrt) bei ggf. anderem Resistenzmechanismus? Smoothened Mutationen sind für die Entwicklung einer sekundären Resistenz unter Therapie mit Vismodegib und Sonidegib in bis zu 50% der Fälle von laBZK und mBZK verantwortlich. Der Wechsel auf ein anderes SMOi wird mit unterschiedlichem Erfolg bewertet.
- ▶ Klinische Studie mit Kombination von Sonidegib und Cemiplimab: Das BZK besitzt eine relativ geringe Immunogenität, was auch die niedrigere Ansprechrate auf anti PD1 erklärt. Die Therapie mit einem SMOi steigert die Expression von MHC-Klasse I Molekülen auf BZK –Zellen sowie die Infiltration von CD4+ und CD8+ T-Zellen in den Tumor, wodurch eine immunvermittelte Tumorantwort ermöglicht wird, was zu einem Synergismus führen kann bei Verabreichung beider Präparate (NCT04679480)
- ▶ Zugabe von Itraconazol als SMOi mit anderer Angriffsstelle
- ▶ Platinbasierte Chemotherapie
- ▶ EGFR Inhibitor (häufig basosquamöse Karzinome, die metastasieren)

Dr. med. Mirjam C. Nägeli
Dermatologische Klinik
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich



Interessenskonflikt: Die Autorin hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert. Sie hat Beratungstätigkeit bei SunPharma und Sanofi.

Copyright bei Aertzerverlag medinfo AG

Literatur:

1. Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus-based interdisciplinary guidelines. Eur J Cancer. 2019;118:10-34
2. Herm F, Basset-Séguin N. Emerging drugs for the treatment of basal cell carcinoma. Exp Opin Emerging Drugs. 2021;1:17-25
3. Lang BM, Balcermpas P, Bauer A, et al. S2k guidelines for cutaneous basal cell carcinoma- part I: epidemiology, genetics and diagnosis. J Dtsch Dermatol Ges. 2019;17(1):94-103
4. McCusker M et al. Metastatic basal cell carcinoma: prognosis dependent on anatomic site and spread of disease. Eur J Cancer 2014;50:774-83

Take-Home Message

- ◆ Das BZK ist der häufigste Tumor in Europa und meistens heilbar durch eine chirurgische Exzision
- ◆ Bei verzögerter Behandlung kann er invasiv und destruiend wachsen und sehr selten auch metastasieren mit sehr schlechter Prognose
- ◆ First line zugelassen bei fortgeschrittenen BZK, wo eine Radiotherapie oder Chirurgie nicht angebracht sind, sind smoothed inhibitory (Sonidegib und Vismodegib), diese Fälle sollten am interdisziplinären Tumorboard besprochen werden
- ◆ Second line ist neu anti PD1 (Cemiplimab) zugelassen

REACH FOR POWERFUL OUTCOMES

**ZUSATZENTGELT
ab 01.01.2024¹**

**45,5 % \geq CR² | 63,0 % ORR²
beim rrMM ab 4. Linie**

**mPFS (\geq CR)
27 Monate²**

**Handhabbares
Sicherheitsprofil²⁻⁴**

BCMA B-Cell Maturation Antigen; CD Cluster of Differentiation; CR Vollständiges Ansprechen (Complete Response); mPFS Medianes progressions-freies Überleben; ORR Gesamtansprechen; rrMM Rezidiertes und/oder refraktäres Multiples Myelom

1 Fallpauschalen-Katalog SwissDRG (Abrechnungsversion 13.0) unter <https://www.swissdrg.org/de/akutsomatik/swissdrg-system-1302024/fall-pauschalkatalog>. 2 Sidana S, et al. Long-Term Follow-Up From MajesTEC-1 of Teclistamab, a BCMA \times CD3 Bispecific Antibody, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. EHA, Juni 2023, P879. 3 Moreau P, et al. Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2022; 387(6): 495–505. 4 Fachinformation TECVAYLI® (Juni 2023) unter: <http://www.swissmedicinfo.ch>.

Referenzen können bei der Janssen-Cilag AG angefordert werden.

TECVAYLI®: I: Als Monotherapie für erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem multiplem Myelom, die zuvor mind. 3 Therapielinien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor (PI), einen immunmodulatorischen Wirkstoff (IMiD) und einen monoklonalen Anti-CD38-Antikörper und welche eine Progredienz zur letzten Therapielinie gezeigt haben. **D:** Titrationsschema: Titrationdosis 1: 0.06 mg/kg am ersten Behandlungstag; Titrationdosis 2: 0.3 mg/kg, zwei bis vier Tage nach Titrationdosis 1; erste Behandlungsdosis: 1.5 mg/kg, zwei bis vier Tage nach Titrationdosis 2. Danach 1.5 mg/kg wöchentlich bis zur Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität. Siehe ausführliche Version der Fachinformation bezüglich Empfehlungen zur Überwachung der Patienten während des Titrationsschemas und danach. Für weitere Details zum empfohlenen Dosierungsschema, zur Prämedikation und zu Massnahmen bei UAWs, s. www.swissmedicinfo.ch. **KI:** Keine. **VM:** Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), neurologische Toxizitäten inkl. ICANS, Infektionen, Hepatotoxizität, Hypogammaglobulinämie, Impfstoffe, Neutropenie, Systemische Reaktionen, lokale Reaktionen und Hilfsstoffe. **UAW:** *Sehr häufig:* Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie, COVID-19 Infektion, Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie, Lymphopenie, Leukopenie, Hypogammaglobulinämie, Zytokinfreisetzungssyndrom, Hypokaliämie, Verminderter Appetit, Hypophosphatämie, Hypomagnesämie, Kopfschmerzen, Periphere Neuropathie, Hypertonie, Blutung, Husten, Dyspnoe, Diarrhö, Übelkeit, Obstipation, Erbrechen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Fatigue, Reaktionen an der Injektionsstelle, Pyrexie, Schmerz, Ödem, Transaminasenerhöhung, Alkalische Phosphatase im Blut erhöht. *Häufig:* Sepsis, Cellulitis, Febrile Neutropenie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hyperkaliämie, Hypoalbuminämie, Hyperamylasämie, Enzephalopathie, Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom, Hypoxie, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Blutkreatinin erhöht, Lipase erhöht. **IA:** Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung von CYP450-Substraten mit einem engen Therapeutischen Index (insbesondere zu Beginn des Titrationsschemas und bis zu 7 Tage nach der ersten Behandlungsdosis oder während eines CRS-Ereignisses). Weitere Informationen s. www.swissmedicinfo.ch. **Packungen:** 1 Durchstechflasche zu 30 mg/3 ml (Titration Dosen); 1 Durchstechflasche zu 153 mg/1.7 ml (Behandlungsdosis). **Abgabekat.:** A. **Ausführl. Informationen:** www.swissmedic.ch oder www.swissmedicinfo.ch. **Zulassungsinhaberin:** Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug (CP-411220)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen siehe Fachinformation (TECVAYLI®) auf www.swissmedicinfo.ch.

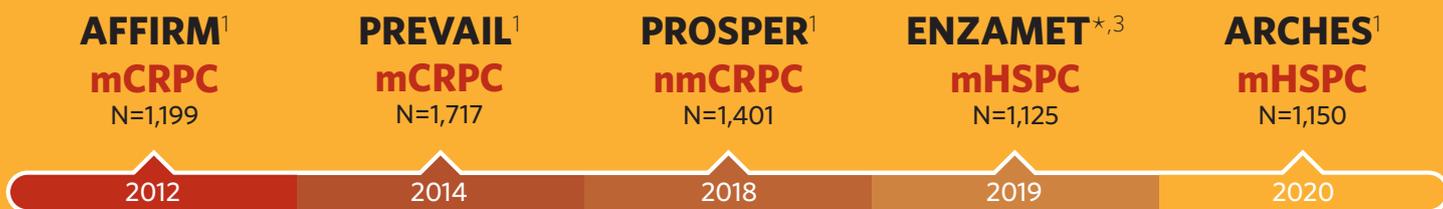
CP_CP-423164_11.23



Mehr Infos:

Vertrauen Sie auf 10 Jahre Erfahrung mit XTANDI™¹⁻³

Breites klinisches Studienprogramm in mHSPC, nmCRPC, mCRPC¹



Weltweit > 1 Mio. Patienten behandelt.⁴

* Die ENZAMET-Studie wurde von der Universität von Sydney in Zusammenarbeit mit der Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP) gesponsert. Astellas Pharma leistete finanzielle Unterstützung. Die referenzierten Daten, resp. Publikationen, werden auf Anfrage zur Verfügung gestellt.

Abkürzungen: mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; nmCRPC: nichtmetastasiertes kastrationresistentes Prostatakarzinom; mCRPC: metastasiertes kastrationresistentes Prostatakarzinom; N: Anzahl Patienten die in die Studie eingeschlossen wurden.

Referenzen: 1. XTANDI™ Fachinformation, www.swissmedicinfo.ch. 2. Zulassungsinformation auf www.swissmedic.ch. 3. Sweeney CJ et al. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard androgen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24: 323–34. 4. Astellas Data on file. Number of patients treated with XTANDI™. RWI January 2023. Calculated from global sales data. Data sources used: IMS GERMANY EMR, SHA ONCOLOGY CLAIMS, MDV, Internal Finance Report

Fachinformation von XTANDI™ Filmtabletten

Z: Gelbe runde Filmtabletten zu 40 mg Enzalutamid. I: 1. In Kombination mit einer Androgendprivationstherapie (ADT) zur Behandlung von Männern mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC). 2. In Kombination mit LHRH-Agonisten zur Behandlung von Männern mit nicht metastasiertem kastrationresistentem Prostatakarzinom (CRPC), bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen besteht (insbesondere PSA07 < 10 Monate). 3. In Kombination mit LHRH-Agonisten zur Behandlung von Männern mit metastasiertem CRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, und bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. 4. In Kombination mit LHRH-Agonisten zur Behandlung von Männern mit metastasiertem CRPC bei Progression unter oder nach Docetaxel Therapie. **D/A:** 160 mg (vier Filmtabletten zu 40 mg) als orale, tägliche Einmaldosis. Die Filmtabletten sollten als Ganzes mit etwas Wasser mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Falls bei Patienten toxische Wirkungen vom Schweregrad ≥ 3 oder eine intolerable Nebenwirkung auftreten, sollte die Behandlung für eine Woche unterbrochen bzw. erst dann fortgesetzt werden, wenn die toxischen Symptome auf einen Schweregrad ≤ 2 zurückgegangen sind. Danach soll mit der gleichen bzw. einer niedrigeren Dosis (120 mg oder 80 mg) weiterbehandelt werden. Bei Patienten mit leichter, mässiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A, B oder C zugehörig) und bei Patienten mit leichter oder mässiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei älteren Patienten kann es zu erhöhten Häufigkeiten von Grad 3 und höheren unerwünschten Wirkungen. Die Anwendung dieses Arzneimittels ist in der pädiatrischen Population nicht indiziert. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. Bei Frauen die schwanger sind oder schwanger werden können. **WH/WM:** Bitte entnehmen Sie diese Informationen der publizierten, vollständigen Fachinformation (www.swissmedicinfo.ch). **IK:** Starke Inhibitoren von CYP2C8 sollten vermieden oder mit Vorsicht angewendet werden. Bei gleichzeitiger Verwendung von XTANDI mit Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die Substrate von CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und UGT1A1 sind, ist Vorsicht geboten. Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite, die Substrate von P-gp oder MRP2 sind, sollten mit Vorsicht angewendet werden. Zum Erhalt optimaler Plasmaspiegel kann eine Dosisanpassung nötig sein. **UW:** Von den 4403 Patienten, die in kontrollierten klinischen Studien XTANDI erhielten, waren 3451 Patienten (78,3%) mindestens 65 Jahre alt und 1540 Patienten (35%) mindestens 75 Jahre alt. Im Folgenden werden unerwünschte Wirkungen gemäss der MedDRA-Klassifikation aufgeführt, die in klinischen Studien beobachtet wurden. Die unerwünschten Wirkungen sind im folgenden nach Häufigkeit aufgelistet. Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($< 1/10, \geq 1/100$); gelegentlich ($< 1/100, \geq 1/1000$); selten ($< 1/1000, \geq 1/10000$); sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden). -Infektionen: Sehr häufig: Infektionen¹. Über alle Phase 3 Studien zeigte sich eine Häufigkeit (einschliesslich geringe und schwerwiegende Infektionen) von 37,7% bei XTANDI gegenüber 26,5% in Placebo. Für schwerwiegende Infektionen zeigte sich eine Häufigkeit von 6,4% bei XTANDI gegenüber 4,0% in Placebo. -Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Gelegentlich: Leukopenie, Neutropenie. -Erkrankungen des Immunsystems: Nicht bekannt: Hypersensitivitätsreaktionen, Ödeme (Gesicht, Zunge, Lippen, Pharynx). -Psychiatrische Erkrankungen: Häufig: Angst, Schlaflosigkeit; Gelegentlich: Visuelle Halluzinationen. -Erkrankung des Nervensystems: Häufig: Kopfschmerzen, Gueda equina Syndrom, Schwindel, Amnesie, Aufmerksamkeitsverminderung, Gedächtnisstörungen, Dysgeusie, Restless-Legs-Syndrom; Gelegentlich: Krampfanfall, kognitive Störungen; Nicht bekannt: Posteriorer reversibler Enzephalopathie-Syndrom. -Herzkrankungen: Häufig: Ischämische Herzkrankheit². Gemäss Auswertung der engeren Standardized MedDRA Queries (SMQs) von Myokardinfarkt und anderen ischämischen Herzkrankungen unter Einbezug folgender Preferred Terms, beobachtet in mindestens zwei Patienten: Angina pectoris, Herzgefässarterienkrankungen, Myokardinfarkte, akute Myokardinfarkte, akute Herzgefässsyndrome, instabile Angina, Myokardischämie und Arteriosklerose der Herzkranzgefässarterien. -Gefässkrankungen: Sehr häufig: Hitzevallungen (16,5%), Hypertonie (13,2%). -Gastrointestinale Störungen: Häufig: Diarrhöe³; Nicht bekannt: Übelkeit, Erbrechen. Über alle Phase-3 Studien zeigte sich eine Häufigkeit von 14,8% bei XTANDI gegenüber 11,1% in Placebo. -Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Häufig: trockene Haut, Juckreiz; Nicht bekannt: Hautausschlag, schwere Hautreaktionen⁴. Akute generalisierte exanthematische Pustulose, bullöse Dermatitis, exfoliative generalisierte Dermatitis, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Erythema multiforme, exfoliativer Hautausschlag, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und toxische Hauteruption wurden in Fällen nach dem Inverkehrbringen berichtet (Gemäss Auswertung der engeren SMQs von „Schwere kutane Nebenwirkungen“). -Skelettmuskulatur- und Knochenkrankungen: Sehr häufig: Frakturen (12,2%); Nicht bekannt: Myalgie, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Rückenschmerzen. -Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Häufig: Hämaturie. -Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Häufig: Gynäkomastie. -Allgemeine Erkrankungen: Sehr häufig: Ermüdung (32,2%), Asthenie (11,4%). -Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Sehr häufig: Synkopen (Stürze) (11,8%). -Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen: -Krampfanfälle: In den kontrollierten klinischen Studien kann es bei 24 von 4403 Patienten (0,5%), die mit einer täglichen Dosis von 160 mg XTANDI behandelt wurden, zu einem Krampfanfall, wohingegen vier Patienten (0,2%), die Placebo erhielten und ein Patient (0,3%), der Bicalutamid erhielt, einen Krampfanfall erlitten. Bei mehreren dieser Patienten lagen zusätzliche Begleitfaktoren vor, die möglicherweise unabhängig ihr Krampfrisiko erhöht haben. In den klinischen Studien waren Patienten mit vorangegangenen Krampfanfällen oder Risikofaktoren für Krampfanfälle ausserhalb der Studie. Die Dosis scheint ein wichtiger Prädiktor für das Krampfrisiko zu sein, wie aus präklinischen Daten sowie aus Daten einer Dosis-Eskalationsstudie hervorgeht. Der Mechanismus, mit dem Enzalutamid die Krampfschwelle senken kann, ist nicht bekannt. Ein möglicher Hinweis diesbezüglich stammt aus in vitro Studien, in denen für Enzalutamid und seinen aktiven Metaboliten eine Bindung an und eine mögliche Hemmung der Aktivität des GABA-gesteuerten Chloridkanals gezeigt wurde. In einer einarmigen Studie 9785-CI-0403 (UPWARD) zur Ermittlung der Häufigkeit von Krampfanfällen in Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Krampfanfälle erlitten 8 von 366 (2,2%) Patienten unter Behandlung von Enzalutamid einen Krampfanfall. Der Median der Behandlungsdauer lag bei 9,3 Monaten. -Neutropenie: Bei kombinierter Anwendung von XTANDI und Docetaxel kann eine Zunahme des Auftretens von docetaxel-induzierter Neutropenie nicht ausgeschlossen werden. Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EVIS (Electronic Vigilance System) anzugeben. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch. P: XTANDI 40 mg Filmtabletten: Faltschachteln zu 112 Tabletten. **Abgabekategorie B.** Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der vollständigen Fachinformation. Diese ist unter www.swissmedicinfo.ch publiziert.



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

Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, und Dexamethason in der Erstlinientherapie bei Patienten mit Multiplem Myelom

P. Sonneveld et al., N Engl J Med. 2023 Dec 12. doi: 10.1056/NEJMoa2312054. Epub ahead of print. PMID: 38084760.

Hintergrund

Der CD38 spezifische Antikörper Daratumumab ist in der Myelom-Therapien zugelassen. Sein Stellenwert in der Erstlinientherapie in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd) für die Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom (ndMM), die für eine Transplantation in Frage kommen, ist unklar.

Methoden

In dieser randomisierten Phase-3-Studie erhielten 709 ndMM-Patienten, die für eine Transplantation in Frage kommen, entweder subkutan Daratumumab in Kombination mit VRd-Induktions- und Konsolidierungstherapie und mit Lenalidomid-Erhaltungstherapie (D-VRd-Gruppe) oder VRd-Induktions- und Konsolidierungstherapie und Lenalidomid-Erhaltungstherapie allein (VRd-Gruppe). Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Wichtige sekundäre Endpunkte waren ein komplettes Ansprechen (CR) oder besser und ein MRD-negativer Status (minimale Resterkrankung).

Ergebnisse

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 47,5 Monaten war das Risiko eines Fortschreitens der Krankheit oder des Todes in der D-VRd-Gruppe signifikant niedriger als in der VRd-Gruppe. Der geschätzte Prozentsatz der Patienten mit einem PFS nach 48 Monaten betrug 84,3% in der D-VRd-Gruppe und 67,7% in der VRd-Gruppe (HR 0,42; $P < 0,001$). Der Anteil der Patienten mit einer CR oder besser war in der D-VRd-Gruppe höher als in der VRd-Gruppe (87,9% vs. 70,1%; $P < 0,001$), ebenso wie der Anteil der Patienten mit MRD-negativem Status (75,2% vs. 47,5%; $P < 0,001$). Unerwünschte Ereignisse Grad 3 oder 4 traten in beiden Gruppen auf; die häufigsten waren Neutropenie (62,1% bei D-VRd und 51,0% bei VRd) und Thrombozytopenie (29,1% bzw. 17,3%). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten bei 57,0% der Patienten in der D-VRd-Gruppe und bei 49,3 % der Patienten in der VRd-Gruppe auf.

Schlussfolgerungen

Die Zugabe von subkutanem Daratumumab zur Induktions- und Konsolidierungstherapie mit VRd und zur Lenalidomid-Erhaltungstherapie weist einen signifikanten PFS-Vorteil bei Patienten mit ndMM, die für eine Transplantation in Frage kommen, auf.

Finanziert durch das European Myeloma Network in Zusammenarbeit mit Janssen Research and Development; PERSEUS ClinicalTrials.gov-Nummer, NCT03710603; EudraCT-Nummer, 2018-002992-16

Diskussionspunkte

1. Die PERSEUS Studie wurde mit Spannung erwartet, da es sich um die erste prospektiv randomisierte Phase 3 Studie zur Frage einer Quadruplet-Therapie mit Darzalex, Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd) bei transplantationsfähigen ndMM-Patienten handelt.
2. Es bestätigen sich die Daten der GRIFFIN-Studie und belegen, dass D-VRd dem Kontrollarm VRd bezogen auf das PFS signifikant überlegen ist.
3. Daher werden die meisten Zentren auf die D-VRd Therapie im entsprechenden Kollektiv wechseln. Kostengutsprachen sollten mit dem vorliegenden Datensatz im Rahmen des KVV Art.71 Verfahren gut möglich sein und hoffentlich positiv beschieden werden.
4. Die Studie beantwortet nicht die Frage, ob Darzalex während allen Therapiephasen im Rahmen der Erstlinientherapie einen relevanten Benefit erbringt. Es kann nur eine positive Aussage für den Einsatz von Darzalex über den gesamten Behandlungskomplex hin getroffen werden.

Therapiesteuerung der chronischen lymphatischen Leukämie anhand der messbaren Resterkrankung

T. Munir et al., N Engl J Med. 2023 Dec 10. doi: 10.1056/NEJMoa2310063. Epub ahead of print. PMID: 38078508.

Hintergrund

Die Kombination von Ibrutinib und Venetoclax verbessert nachweislich die Ergebnisse bei Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) im Vergleich zur Chemoimmuntherapie. Es ist unklar, ob die Kombination aus Ibrutinib-Venetoclax und die Personalisierung der Behandlungsdauer entsprechend der messbaren Resterkrankung (MRD) wirksamer ist als eine Therapie mit Fludarabin-Cyclophosphamid-Ruximab (FCR).

Methoden

In dieser multizentrischen, randomisierten, kontrollierten, offenen Phase 3 Studie an unbehandelten CLL-Patienten wurde die Therapie mit Ibrutinib-Venetoclax und Ibrutinib Monotherapie mit FCR verglichen. In der Ibrutinib-Venetoclax-Gruppe wurde nach einer 2-monatigen Ibrutinib Behandlung dann Venetoclax für eine bis zu 6 Jahre dauernde Therapie hinzugefügt. Die Dauer der Ibrutinib-Venetoclax-Therapie wurde anhand der MRD im peripheren Blut und Knochenmark bestimmt und betrug das Doppelte der Zeit, die bis zum Erreichen einer MRD-Negativität benötigt wurde. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS), wichtige sekundäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS), das Ansprechen (ORR), die Rate einer MRD-Negativität und die Sicherheit der Behandlung.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 523 Patienten eingeschlossen. Nach einem Median von 43,7 Monaten war bei 12 Patienten in der Ibrutinib-Venetoclax Gruppe und bei 75 Patienten in der FCR-Gruppe eine Krankheitsprogression bzw. der Tod eingetreten (HR 0,13; $P < 0,001$). Nach 3 Jahren hatten 58,0% der Patienten in der Ibrutinib-Venetoclax-Gruppe die Therapie aufgrund Erreichens einer MRD-Negativität gestoppt. Nach 5 Jahren Ibrutinib-Venetoclax Therapie wiesen 65,9% der Patienten eine MRD-Negativität im Knochenmark bzw. 92,7 % im peripheren Blut auf. Das Infektionsrisiko war in der Ibrutinib-Venetoclax Gruppe ähnlich hoch wie in der FCR-Gruppe. Der Anteil der Patienten mit schweren kardialen Nebenwirkungen war in der Ibrutinib-Venetoclax-Gruppe höher als in der FCR-Gruppe (10,7 % vs. 0,4 %).

Schlussfolgerungen

Die MRD-gesteuerte Gabe von Ibrutinib-Venetoclax verbessert das PFS und OS im Vergleich zu FCR.

Finanziert von Cancer Research UK und anderen; FLAIR ISRCTN-Registernummer, ISRCTN01844152; EudraCT-Nummer, 2013-001944-76.

Diskussionspunkte

1. Die Studie ist aus zwei Gesichtspunkten für den klinischen Alltag relevant. Zum einen belegt sie einen signifikanten Vorteil für die Kombination aus Ibrutinib-Venetoclax versus FCR in der Erstlinientherapie von CLL-Patienten. Zum anderen erlaubt sie eine MRD-Steuerung der Therapie und ermöglicht somit, bei MRD-Negativität die laufende Ibrutinib-Venetoclax (IV) Therapie zu stoppen.
2. Damit wird die letzte verbliebene Immun-Chemotherapie (FCR) in der Erstlinientherapie zunehmend verdrängt bzw. auf potentielle Subgruppen (z.B. IGHV mutiert) reduziert. Der PFS-Unterschied zeigt sich insbesondere in der prognostisch ungünstigen Gruppe der IGHV unmutierten Patienten. Klinisch bedeutsam sind jedoch die unter IV-Therapie erhöhten kardialen Nebenwirkungen und bedürfen der regelmässigen klinischen bzw. kardiologischen Kontrolle.
3. Die in der Studie gewählte Therapiesteuerung nach MRD-Negativität ist kompliziert und beruht auf individuellen Parametern. Es bleibt abzuwarten, ob nicht einfachere Algorithmen entwickelt werden können. Die Tatsache aber, dass eine Therapiesteuerung durch regelmässiges MRD-Monitoring erfolgen kann, ist zu begrüßen.
4. Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein Vorteil für die Ibrutinib-Venetoclax Kombination, die Daten erlauben aber zum jetzigen Zeitpunkt noch keine statistische Aussage.



Prof. Dr. med.
Beat Thürlimann

Ausgewählte Studien zu soliden Tumoren

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

FDA genehmigt erste Gentherapien zur Behandlung von Patienten mit Sichelzellanämie

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapies-treat-patients-sickle-cell-disease>

Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) hat einen Meilenstein gesetzt und heute am 8. Dezember 2023 zwei bahnbrechende Behandlungen, Casgevy und Lyfgenia, zugelassen, die die ersten zellbasierten Gentherapien zur Behandlung der Sichelzellanämie bei Patienten ab 12 Jahren darstellen. Darüber hinaus ist eine dieser Therapien, Casgevy, die erste von der FDA zugelassene Behandlung, bei der eine neuartige Genom-Editing-Technologie zum Einsatz kommt, was einen innovativen Fortschritt auf dem Gebiet der Gentherapie signalisiert. Für Lyfgenia wurde allerdings eine Black Box Warnung betreffend «blood cancer» als Folge der Behandlung im Beipackzettel angeordnet. Deren vektorgestützte Stammzellenmodifizierung codiert für HbAT87Q, das ähnlich wie das natürliche HbA funktioniert und weniger sichtet.

Die Sichelzellanämie ist eine genetisch bedingte Krankheit, deren größte Verbreitung in den Malariagebieten Afrikas und Asiens ist. In Äquatorialafrika sind 25 bis 40 % der Bevölkerung heterozygote Merkmalsträger. Die Häufigkeit des Defekts nimmt mit dem Abstand zum Äquator deutlich ab. Bei der schwarzen Bevölkerung Amerikas liegt die Häufigkeit nur noch zwischen 5 und 10 %. Dieses Phänomen lässt sich dadurch erklären, dass heterozygote Merkmalsträger eine relative Resistenz gegen Malaria besitzen – ein Umstand, der in Malariagebieten einen deutlichen Selektionsvorteil darstellt. In gemäßigten Breiten ist der Selektionsvorteil aufgrund der fehlenden Malaria nicht wirksam.

"Die Sichelzellerkrankung ist eine seltene, schwächende und lebensbedrohliche Blutkrankheit mit erheblichem ungedecktem Bedarf, und wir freuen uns, das Feld insbesondere für Personen, deren Leben durch die Krankheit stark beeinträchtigt wurde, voranzubringen, indem wir heute zwei zellbasierte Gentherapien zugelassen haben", sagte Nicole Verdun, M.D., Direktorin des Office of Therapeutic Products im Center for Biologics Evaluation and Research der FDA. "Die Gentherapie verspricht gezieltere und wirksamere Behand-

lungen, insbesondere für Menschen mit seltenen Krankheiten, bei denen die derzeitigen Behandlungsmöglichkeiten begrenzt sind."

CRISPR/Cas9 kann so gesteuert werden, dass DNA in bestimmten Bereichen geschnitten wird, was die Möglichkeit bietet, DNA an der Stelle, an der sie geschnitten wurde, genau zu bearbeiten (zu entfernen, hinzuzufügen oder zu ersetzen). Die modifizierten Blutstammzellen werden zurück in den Patienten transplantiert, wo sie sich im Knochenmark einnisten (anheften und vermehren) und die Produktion von fetalem Hämoglobin (HbF) erhöhen. Bei Patienten mit Sichelzellanämie verhindert ein erhöhter HbF-Spiegel die Sichelbildung der roten Blutkörperchen.

"Diese Zulassungen stellen einen wichtigen medizinischen Fortschritt dar, da innovative zellbasierte Gentherapien eingesetzt werden, um potenziell verheerende Krankheiten zu bekämpfen und die öffentliche Gesundheit zu verbessern", sagte Peter Marks, M.D., Ph.D., Direktor des Center for Biologics Evaluation and Research der FDA.

Diese Stammzellentransplantation ist teuer: Die Einmalbehandlung mit Casgevy hat einen Listenpreis von 2,2 Millionen Dollar, wie Vertex auf Anfrage der Nachrichtenagentur AWP schrieb.

Als Folge der FDA-Zulassung erhält das Zuger Biotechunternehmen von Vertex nun eine Meilensteinzahlung von 200 Millionen Dollar, wie beide Firmen weiter mitteilten. CRISPR Therapeutics erhält 40 Prozent der Gewinne, Vertex 60 Prozent.

Für die CRISPR-Technologie hatten die CRISPR Therapeutics-Co-Gründerin Emmanuelle Charpentier und die Amerikanerin Jennifer Doudna im Jahre 2020 den Nobelpreis erhalten.

Alles schön und gut. Die Frage, wie das Medikament die vielen Patienten in Äquatornähe, aber selbst in den USA erreichen soll, bleibt vorerst ungelöst.



Jetzt reinschauen!

www.oncotalks.ch

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

Aktuelle Berichte über fachliche, politische
und auch kontroverse Themen!

Neu zugelassen in vorbehandeltem
HR+/HER2- mBC¹

Mehr Perspektive, mehr Lebenszeit

TRODELVY® ist das erste Trop-2 gerichtete ADC,
welches das Überleben von vorbehandelten PatientInnen
mit mTNBC oder HR+/HER2- mBC signifikant verbessert.¹⁻³

Für vorbehandelte PatientInnen mit
mTNBC*
oder
HR+/HER2- mBC¹

Verbesserung des
mOS
und
mPFS²⁻⁴

Gut charakterisiertes
**SICHERHEITS-
PROFIL^{2,3}**

* TNBC ist definiert als HR-negativ und HER2-negativ | HER2-negativ schliesst HER2-low und HER2-zero ein⁵

HER2: Rezeptor 2 des humanen epidermalen Wachstumsfaktors; **HR:** Hormonrezeptor; **mBC:** metastasiertes Mammakarzinom; **mOS:** medianes Gesamtüberleben; **mPFS:** medianes progressionsfreies Überleben; **mTNBC:** metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom

Referenzen: **1.** Fachinformation TRODELVY®; www.swissmedicinfo.ch, Stand April 2023. **2.** Bardia A, et al. Sacituzumab govitecan in metastatic triple-negative breast cancer. N Engl J Med. 2021;384(16):1529-1541. **3.** Rugo HS, et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2022;40(29):3365-3376. **4.** Rugo HS, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPICS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. The Lancet. 2023; Published online August 23, 2023. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01245-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01245-X). **5.** Wolff AC, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: american society of clinical oncology/college of american pathologists clinical practice guidelines focused update. Arch Pathol Lab Med. 2018;142:1364-1382.

Die referenzierten Unterlagen können bei Gilead Schweiz angefordert werden.

Gekürzte Fachinformation TRODELVY®

ZUS: Sacituzumab Govitecan aus genetisch veränderten murinen Myelomzellen. **IND:** Als Monotherapie zur Behandlung erwachsener PatientInnen mit nicht rezessivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom (mTNBC), die mindestens zwei Vortherapien erhalten haben, davon mindestens eine im metastasierten Stadium oder zur Behandlung erwachsener PatientInnen mit nicht rezessivem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativem Mammakarzinom, die eine Endokrin-basierte Therapie und mindestens zwei systemische Chemotherapien im metastasierten Stadium erhalten haben und auf die letzte Therapie eine Krankheitsprogression aufzeigten. **DOS:** 10 mg/kg Körpergewicht 1x wöchentlich als intravenöse Infusion an den Tagen 1 und 8 der 21-tägigen Behandlungszyklen. Dosis von 10 mg/kg nicht überschreiten. Nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion verabreichen. Dosisanpassungen siehe Fachinformation. **KI:** Vorgängige schwere Überempfindlichkeitsreaktion gegenüber TRODELVY®, Patienten mit chronischer entzündlicher Darmerkrankung und/oder Darmobstruktion, Bilirubin Spiegel >3 ULN, dialysepflichtige Patienten. **VM:** Kann schwere oder lebensbedrohliche Neutropenien hervorrufen: bei einer absoluten Neutrophilenzahl unter 1500/mm³ an Tag 1 eines beliebigen Zyklus oder bei einer Neutrophilenzahl unter 1000/mm³ an Tag 8 eines beliebigen Zyklus sowie bei neutropenischem Fieber ist die Anwendung auszusetzen. Neutropenien können Dosisanpassungen und je nach klinischer Indikation das Verabreichen von G-CSF erforderlich machen. Schwere Durchfälle: beim Vorliegen von Diarrhoe Grad 3-4 die Behandlung aussetzen, Infektionen als mögliche Ursachen sind auszuschliessen. Schwere und lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen: Patienten nach Beendigung der Infusion engmaschig überwachen. Übelkeit und Erbrechen: beim Vorliegen von Übelkeit Grad 3 oder Erbrechen Grad 3-4 die Behandlung aussetzen. Verminderte UGT1A1-Aktivität: erhöhtes Risiko für Neutropenie, febrile Neutropenie und Anämie. Embryofetale Toxizität. **IA:** Die gleichzeitige Verabreichung mit UGT1A1-Inhibitoren soll, infolge einer möglichen Zunahme der systemischen Exposition gegenüber SN-38 vermieden werden. Die gleichzeitige Verabreichung mit UGT1A1-Induktoren soll aufgrund der möglichen Expositionsverminderung gegenüber SN-38 vermieden werden. **SS/ST:** Schwangerschaft vor Therapiebeginn ausschliessen, eine Anwendung bei Schwangeren ist aufgrund der teratogenen Wirkungen und/oder embryofetalen Letalität nicht empfohlen. Während der Behandlung und über 1 Monat nach der letzten Dosis nicht stillen. Während der Behandlung sowie über 3 Monate (Männer) resp. 6 Monate (Frauen) nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anwenden. **Häufigste UW:** Übelkeit, Diarrhoe, Fatigue, Neutropenie, Alopezie, Anämie, Obstipation, Erbrechen, Überempfindlichkeit, verminderter Appetit, Dyspnoe, Abdominalschmerzen, Husten Leukopenie, Rückenschmerzen, Kopfschmerzen, Arthralgie, Hypokaliämie, Harnwegsinfektion, Hypomagnesiämie, Ausschlag, Pruritus, peripheres Ödem, Schwindelgefühl, Gewicht erniedrigt, Lymphopenie, Hypophosphatämie, Dehydratation. **Abgabekategorie:** A. **ZUL:** Gilead Sciences Switzerland Sàrl, Postadresse: General-Guisan-Strasse 8, 6300 Zug. Ungekürzte Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch publiziert.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen siehe Fachinformation von TRODELVY® auf www.swissmedicinfo.ch.



Parallel zum ESMO-Kongress organisierte die SAKK ESMO in the Alps, ein Live-Meeting sowie ein live übertragenes Webinar. Das wissenschaftliche Komitee wählte die wichtigsten Neuigkeiten aus und diskutierte sie nach Themenbereichen, gegliedert in fünf Blöcken. Der Präsident der SAKK, Prof. Dr. med. Miklos Pless, Winterthur, konnte zahlreiche Teilnehmer zum diesjährigen ESMO in the Alps, welches zum vierten Mal durchgeführt wurde, begrüssen.

Brustkrebs und gynäkologischer Krebs

Die Experten waren **Dr. med. Lorenzo Rossi**, Bellinzona, **Dr. med. Iliaria Colombo**, Bellinzona, **Dr. med. et phil. Julian Wampfler**, Bern

LBA40: Doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel bei Frauen mit fortgeschrittenem/rezidivierendem Endometriumkarzinom

Die von **Prof. Nicoletta Colombo**, Milano, präsentierte Studie zeigte, dass die Zugabe von Atezolizumab zur Standard-CP-Chemotherapie eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS bei Patientinnen mit fortgeschrittenem/rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem erheblichen Nutzen bei Patientinnen mit dMMR-Karzinomen ergab.

LBA41: DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10: Durvalumab plus Carboplatin/Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab ± Olaparib als Erstlinienbehandlung bei neu diagnostiziertem fortgeschrittenem oder wiederauftretendem Endometriumkrebs.

Die Phase III DUO-E/GOG-3041/ENGOT-EN10 Studie erreichte beide primären Endpunkte und zeigte eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS durch die Zugabe von Durvalumab zu Carboplatin/Paclitaxel, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Durvalumab ± Olaparib gegenüber Carboplatin/Paclitaxel allein, wie **Dr. S Westin** zeigte. Mtx Olaparib verbesserte das PFS bei Patientinnen mit pMMR-Erkrankung weiter.

LBA38: ENGOT-cx11/KEYNOTE-A18. Eine Phase 3 randomisierte, doppelblinde Studie mit Pembrolizumab mit Chemotherapie bei Patientinnen mit Hochrisiko lokal fortgeschrittenem Zervix-Karzinom. Die auf dem ESMO-Kongress von Dr. Domenica Lorusso, Rom, vorgestellten Daten zeigen, dass Checkpoint-Inhibitoren erstmals die Ergebnisse bei lokal fortgeschrittenem Hoch-

risikogebärmutterhalskrebs verbessern können. Die ermutigenden Ergebnisse wurden für die Kombination von Pembrolizumab und gleichzeitiger Chemoradiotherapie (CCRT) in der KEYNOTE-A18-Studie berichtet. Sie zeigen eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) - dem co-primären Endpunkt der Studie - für Patientinnen, die Pembrolizumab und CCRT erhielten, im Vergleich zu Placebo und CCRT (HR 0,70; 95% CI 0,55-0,89; p=0,0020). Die Daten zum Gesamtüberleben sind noch nicht ausgereift, aber es wurde ein günstiger Trend für die Pembrolizumab-Gruppe berichtet (HR 0,73; 95% CI 0,49-1,07). Darüber hinaus zeigte die Kombination von Pembrolizumab und CCRT ein überschaubares Sicherheitsprofil.

LBA8: Die GCIG INTERLACE Studie: Eine randomisierte Phase-III-Studie zur Induktionschemotherapie mit anschliessender Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenem Gebärmutterhalskrebs. Zu der von **Dr. M. McCormack** präsentierten Studie bemerkte Prof. Oaknin, Barcelona, dass die Ergebnisse ermutigend sind für eine Krankheit, bei der seit mehreren Jahrzehnten keine Verbesserungen der Langzeitergebnisse über die mit der CRT allein erzielten Ergebnisse hinaus zu verzeichnen sind und bei der ein hoher ungedeckter Bedarf an neuen Therapien besteht. Er räumte aber ein, dass es wichtig sei, die rekrutierte Population und den grossen Anteil der Patienten - 58 % - zu berücksichtigen, die eine knotennegative Erkrankung aufwiesen, da bekannt ist, dass positive Lymphknoten auf ein hohes Rückfallrisiko hinweisen (Am J Clin Oncol 2009;32:411-416). Weitere Analysen in Bezug auf den Knotenstatus wären nützlich, um die Eignung der Induktionschemotherapie für verschiedene Rückfallrisikogruppen zu bestimmen.

LBA17: Adjuvantes Abemaciclib plus endokrine Therapie bei HR+, HER2- Brustkrebs im Frühstadium mit hohem Risiko: Resultate einer vorgeplanten MonarchE Gesamtüberlebens- Interimsanalyse, einschliesslich des 5-Jahres Wirksamkeitsergebnis.

An der entscheidenden 5-Jahres-Marke für adjuvante early breast cancer (EBC)-Studien reduzierte Abemaciclib plus endokrine Therapie weiterhin das Risiko eines invasiven Krankheitsrezidivs weit über den Abschluss der Therapie hinaus, wie **Prof. Nadia Harback**, München, am ESMO-Kongress feststellte. Die zunehmende absolute Verbesserung nach 5 Jahren steht im Einklang mit einem Carryover-Effekt und spricht weiter für den Einsatz von Abemaciclib bei Patientinnen mit Hochrisiko-EBC. Die OS-Daten entwickeln sich zugunsten des Abemaciclib-Arms. Die Nachbeobachtung wird fortgesetzt, so die Referentin.



LBA23: Invasives krankheitsfreies Überleben (iDFS) in den wichtigsten Untergruppen der Phase-III-NATALEE-Studie zu Ribociclib (RIB) + einem nichtsteroidalen Aromatasehemmer (NSAI) bei Patientinnen mit HR+/HER2- frühem Brustkrebs (EBC)

Der iDFS-Benefit von Ribociclib + NSAI stimmte im Allgemeinen mit dem in der NATALEE-Population überein und wurde nicht durch eine bestimmte Untergruppe bestimmt. Die Ergebnisse unterstützen RIB + NSAI als neue Therapie der Wahl in einer breiten Population von Patientinnen mit HR+/HER2-EBC, wie aus der Präsentation von **Dr. Aditya Bardia**, Boston, hervorging.

LBA11: Datopotamab-Deruxtecan vs. Chemotherapie bei vorbehandelten inoperablem oder metastatischem Hormonrezeptor-positivem, HER2 -negativem, Brustkrebs. Primäre Resultate der randomisierten TROPION-Breast01 Studie.

TROPION-Breast01 hat den primären Endpunkt des PFS erreicht, wie **Dr. Aditya Bardia** feststellte. Die Studie wird bis zum endgültigen OS fortgesetzt. Die Patientinnen, die Datopotamab-Deruxtecan erhielten, wiesen eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS im Vergleich zu ICC (investigator's choice of CT, Eribulin, Vinorelbine, Capecitabine, oder Gemcitabine) auf, zusammen mit einem günstigen und überschaubaren Sicherheitsprofil. Die Ergebnisse unterstützen Datopotamab-Deruxtecan als neuartige Behandlungsoption für Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR+/HER2-BC, die zuvor 1-2 Chemotherapie-Linien erhalten haben.

Urogenitalkarzinom

Die Experten waren PD Dr. med. Aurelius Omlin, Zürich, PD Dr. med. Arnoud Templeton, Basel, Dr. med. Stefanie Aeppli, St. Gallen, Dr. med. Katharina Hoppe, Zürich.

LBA6: VA302/Keynote-A39: Open-label, randomisierte Phase 3 Studie zu Enfortumab Vedotin in Kombination mit Pembrolizumab (EV + P) vs. Chemotherapie bei vorher unbehandeltem, lokal fortgeschrittenem metastatischem Urothel Karzinom.

Es ist das erste Mal, dass eine platinbasierte Chemotherapie bei Patienten mit zuvor unbehandeltem. Lokal fortgeschrittenem metastatischem Urothel-Karzinom in Bezug auf das Gesamtüberleben

übertroffen wurde. EV+P zeigte eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung der Wirksamkeit im Vergleich zur Chemotherapie.

PFS HR: 0,45, OS HR: 0,47, mPFS und OS waren in der EV+P-Gruppe im Vergleich zur Chemotherapie fast doppelt so hoch. Der Nutzen in den vordefinierten Untergruppen und Stratifizierungsfaktoren war mit der Gesamtpopulation konsistent. Das Sicherheitsprofil von EV+P war im Allgemeinen überschaubar, und es wurden keine neuen Sicherheitssymptome beobachtet.

Diese Ergebnisse unterstützen EV+P als potenziellen neuen Behandlungsstandard für 1L Ia/mlUC.

LBA7: Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin vs. Gemcitabine-Cisplatin allein bei vorher unbehandeltem nicht resezierbarem oder metastatischem Urothelkarzinom: Resultate der Phase 3 CheckMate 901 Studie.

Die am ESMO von **Dr. Michiel van der Heijden**, Amsterdam, präsentierte Studie zeigte, dass die Zugabe von Nivolumab zur Chemotherapie (Gemcitabine-Cisplatin) das mediane OS signifikant verlängerte (21.7 Monate gegenüber 18.9 Monaten; HR 0.78; 95% CI 0.59-0.88; p=0.0012) im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33.6 Monaten bei 608 Patienten mit zuvor unbehandeltem, inoperablem oder metastasiertem Urothelkarzinom. Die objektiven Ansprechraten betragen 57.6% mit Nivolumab plus Chemotherapie und 43.1% mit Chemotherapie allein, mit entsprechenden Ansprechraten von 21.7% und 11.8%. Die Kombination von Nivolumab + GC ergab keine neuen Toxizitätssignale und das Sicherheitsprofil war konsistent mit der etablierten Sicherheit dieser Agenzien in früheren Urothelkarzinom-Studien. Die Lebensqualität blieb bei Zugabe von Nivolumab zu GC erhalten. Nivolumab + GC ist die erste gleichzeitige Kombination aus ICI und Chemotherapie, die das OS in dieser Situation verbessert. Die Ergebnisse Nivolumab plus Chemotherapie auf Cisplatin-Basis unterstützen als neuer Standard of Care Patienten mit inoperablem oder metastatischem Urothelkarzinom.

LBA8: Belzutifan vs. Everolimus bei Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom: die randomisierte, open-label Phase 3 Studie LITESPARK-005.

Dr. Laurence Albiges, Gustave Roussy, präsentierte die Resultate der LITESPARK Studie in einer Late Breaking Abstract Session. Studienendpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS). Die Studie erreichte den primären Endpunkt PFS mit 22,5% der Belzutifan-Gruppe und 9% der Everolimus-Gruppe ohne Progression nach 18 Monaten Therapie (HR: 0,74, 95%-KI: 0,63-0,88). Ein Überlebensvorteil wurde noch nicht gesehen. Die objektive Ansprechraten betrug 22,7% unter Belzutifan und 3,5% unter Everolimus. In beiden Armen kam es in ca. 62% zu Grad 3 oder höheren unerwünschten Ereignissen, die in 6% der mit Belzutifan und in 15% der mit Everolimus behandelten Patienten zum Therapieabbruch führten. Zusammenfassend zeigte die Studie eine signifikante Verbesserung des PFS, jedoch (noch) nicht des OS unter Belzutifan im Vergleich zu Everolimus bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem RCC.

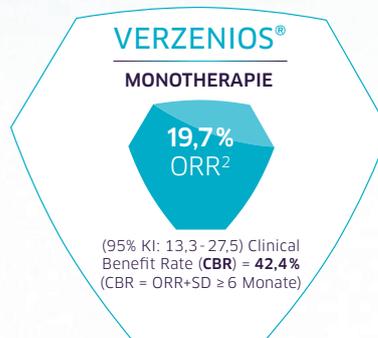
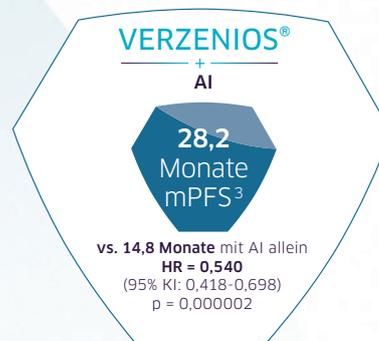


von links: PD Dr. med. Aurelius Omlin, Dr. med. Stefanie Aeppli, Prof. Dr. med. Miklos Pless, Dr. med. Katharina Hoppe, PD Dr. med. Arnoud Templeton

«Mein Krebs macht keine Pause. Verzenios® auch nicht.^{1»}



Der erste und einzige CDK4 & 6 Inhibitor
mit kontinuierlicher Gabe¹



AI = Aromatasehemmer; mPFS = median Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben); ORR = Objective Response Rate (objektive Ansprechrte); mOS = median Overall Survival (medianes Gesamtüberleben); SD = Stable Disease (stabile Erkrankung).

Referenzen: 1. Verzenios® Fachinformation, www.swissmedinfo.ch. 2. Dickler MN, et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. Clin Cancer Res. 2017; 23: 5218-5224. 3. Johnston S, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2019 Jan 17;5:5. 4. Sledge GW Jr, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020 Jan 1;6(1):116-124.

Fachpersonen können die Referenzen beim Unternehmen jederzeit anfordern.

Verzenios® (Abemaciclib) Filmtabletten. I: Behandlung von postmenopausalen Frauen mit hormonrezeptor-(HR)-positivem, bezüglich humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2) negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrinbasierte Therapie oder in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie. Als Monotherapie bei Krankheitsprogression nach endokriner Therapie und einem oder zwei Chemotherapie-Regimen bei metastasierendem Karzinom, wenn eine Chemotherapie nicht geeignet ist. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen in Kombination mit einem LHRH-Agonisten. **D:** Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg zwei Mal täglich bei Verwendung in Kombination mit einer endokrinen Therapie und 200 mg zwei Mal täglich als Einzelwirkstoff. **KI:** Überempfindlichkeit. **W/V:** Neutropenie, Infektionen, Interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis, Diarrhö, erhöhte Aminotransferasen, venöse Thromboembolie. Enthält Lactose. Verzenios kann die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. **IA:** CYP3A4-Inhibitoren können die Plasmakonzentration von Abemaciclib erhöhen, CYP3A4-Induktoren können die Plasmakonzentration von Abemaciclib senken. Die Auswirkung einer Hemmung von P-gp oder BCRP auf die PK von Abemaciclib wurde nicht untersucht. Vorsicht und eine Überwachung der Toxizität sind bei gleichzeitiger Behandlung mit sensitiven Substraten für P-gp oder BCRP mit enger therapeutischer Breite wie z. B. Digoxin und Dabigatran geboten. Sensitive Substrate für P-gp oder BCRP, die keine enge therapeutische Breite aufweisen, wie z. B. Pitavastatin, Pravastatin und Rosuvastatin, können mit Vorsicht angewendet werden. Abemaciclib und seine wichtigsten aktiven Metaboliten hemmen bei Konzentrationen, die mit der zugelassenen empfohlenen Dosierung zu erreichen sind, die renalen Transporter OCT2, MATE1 und MATE2-K. **Sch/S:** Es liegen keine Daten zur Anwendung von Abemaciclib bei Schwangeren vor. Verzenios sollte daher während der Schwangerschaft und von Frauen im gebärfähigen Alter, die kein Verhütungsmittel anwenden, nicht verwendet werden, sofern dies nicht absolut notwendig ist. Wenn Verzenios während der Schwangerschaft verwendet wird oder wenn eine Patientin während der Behandlung schwanger wird, ist die Patientin über das potentielle Risiko für den Fötus aufzuklären. Es ist nicht bekannt, ob Abemaciclib in die menschliche Milch ausgeschieden wird. Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen sollten während der Behandlung mit Abemaciclib und während eines Zeitraums von wenigstens 3 Wochen nach der letzten Verabreichung von Abemaciclib nicht stillen. **UAW:** Sehr häufig: Infektionen, Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, verminderter Appetit, Geschmacksstörung, Schwindel, Diarrhö, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Haarausfall, Juckreiz, Müdigkeit, Fieber, ASAT/ALAT erhöht, verminderter Appetit. Häufig: venöse Thromboembolie, Lymphopenie, interstitielle Lungenerkrankung/ Pneumonitis. **P:** 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg: 28 und 56 Filmtabletten. Abgabekategorie A. Kassenzulässig. Weitere Informationen finden Sie unter www.swissmedinfo.ch. Eli Lilly (Suisse) SA, ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE). V11-2020

LBA13: Phase 3 Studie mit (177Lu) Lu-PSMA-617 bei Taxan-naiven Patienten mit metastasierendem Kastrations-resistentem Prostatakrebs (PSMAfore).

An der von Dr. Oliver Sartor, Rochester, präsentierten Studie nahmen 468 Patienten mit Taxan-naivem metastasiertem kastrations-resistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und mindestens einer Prostata-spezifischen Membranantigen (PSMA)-positiven Läsion teil. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,3 Monaten zeigte die primäre Analyse eine 59%ige Verringerung des Risikos einer radiologischen Progression unter 177Lu-PSMA-617 im Vergleich zu einer Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI)-Änderung (Abitareron/Zalutamid) (Hazard Ratio [HR] 0,41; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,29-0,56; $p < 0,0001$). Dies wurde durch eine zweite Zwischenanalyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,9 Monaten bestätigt, die ein medianes rPFS für 177Lu-PSMA-617 und den ARPI-Wechsel von 12,02 Monaten bzw. 5,59 Monaten ergab (HR 0,43; 95% CI 0,33-0,54; $p < 0,0001$).

Die PSMAfore-Studie hat ihren primären Endpunkt erreicht, indem sie eine Verbesserung des röntgenologischen progressionsfreien Überlebens mit dem PSMA-gezielten Radioliganden 177Lu-PSMA-617 im Vergleich zu einem ARPI-Wechsel bei mCRPC, der nach einer vorherigen ARPI-Therapie fortgeschritten ist, nachgewiesen hat.

Take Home Message – Prostata ESMO2023

PSMAfore: LuPSMA ist eine 1st Line Option bei Kastrations-resistentem Prostatakrebs. Die Patientenauswahl ist entscheidend. Patienten mit Lebermetastasen und/oder starker Progression werden besser mit Docetaxel behandelt.

EnzaP: Weitere Studien sind notwendig im Hinblick auf die Kombination von LuPSMA und ARPI bei CRPC. Sehr interessante adaptive Dosierung von LuPSMA.

Keynote 641 und 991: Keine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Enzalutamid bei unselektierten Patienten mit metastasiertem Hormon-sensitivem Prostatakarzinom oder mCRPC.

Diskussionspunkte waren

- ▶ Wie sieht es im Vergleich zu den Avelumab-Daten aus?
 - o Andere Patientenpopulation als JAVELIN Blasen-tumor 100,
 - o In JAVELIN 100 nur Patienten mit CR/PR/SD nach Chemotherapie (prognostisch bessere Population)
- ▶ Ist Nivolumab während der Chemotherapie wichtig oder ist die Pflege entscheidend?
 - o 20% weniger PD während des ersten Teils («Chemo Teil») der Studie
 - o 74% der Patienten mit Cis/Gem/Nivolumab waren in der Lage, eine Erhaltungstherapie zu machen, im Chemo-Arm beendeten nur 55% die geplanten Chemo-Dosen
- ▶ Warum funktioniert es mit Nivolumab, aber nicht mit Pembrolizumab und Atezolizumab?

Wir wissen es nicht. Es gibt viele Studienvergleiche, aber keine wirkliche Antwort.

Cisplatin scheint besser mit Immunonkologie zu funktionieren.

HOT TOPICS

Experte war Dr. med. Daniel Helbling, Zürich

Liquid Biopsy: Das Konzept

Definition: Analyse von Tumorzellen oder ihrer Produkte (z.B. DNA, mRNA, extrazelluläre Vesikel) und Wirtszellen (z.B. Immunzellen, Endothelzellen) im Blut.

Rationale: Gewebsbiopsien sind invasiv. Blut ist ein Pool von Tumorzellen (und ihrer Produkte) und einige Lokalisationen sind schwer zugänglich. Bei der Einzelbiopsie metastatischer Läsionen können relevante Tumorklone aufgrund der Heterogenität des Tumors innerhalb eines Patienten übersehen werden (ITH). Blut ist ein Pool von Tumorzellen, die aus primären und metastatischen Läsionen freigesetzt werden, und zwar an allen Orten bei Krebspatienten (räumliche ITH). Sequenzielle Biopsien bei einzelnen Patienten zur Echtzeitüberwachung der Tumorentwicklung und des Therapieansprechens sind in der klinischen Praxis weniger praktikabel (zeitliche ITH). Überwachung und Früherkennung von MRD/Rückfällen Monate vor der Bildgebung. Umfassende Tumorfürinformationen in Echtzeit durch die Analyse von Blut (oder anderen Körperflüssigkeiten).

Guidelines/Empfehlungen bei Patienten mit Krebs:

ESMO-Empfehlung zur Verwendung von Tests zu zirkulierender Tumor DNA ein Bericht von der ESMO Working Group Precision Medicine (Pascual J et al. Annals of Oncology 2022;33: 750-768).

Gastrointestinale Tumoren

Die Experten waren Prof. Dr. med. Ulrich Güller, Thun, PD Dr.ssa De Dosso, Bellinzona.

15110: Pembrolizumab plus Trastuzumab und Chemotherapie für HER2+ metastasiertes Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (mG/GEJ). Überlebensergebnisse aus der randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten KEYNOTE-811-Studie der Phase III.

Für die Wirksamkeit einer kombinierten PD-1- und HER2-Blockade mit Chemotherapie auf das progressionsfreie und das Gesamtüberleben bei HER2-positivem Magen-Ösophagus-Krebs gibt es nur wenige Belege. Die erste Zwischenanalyse der randomisierten Phase-3-Studie KEYNOTE-811 zeigte ein besseres objektives Ansprechen mit Pembrolizumab im Vergleich zu Placebo, wenn es mit Trastuzumab plus Fluoropyrimidin- und Platin-basierter Chemotherapie kombiniert wurde. Am ESMO-Kongress berichtete Dr. Yelena Janjigian, über die Ergebnisse der nach dem Protokoll vorgeschriebenen Zwischenanalysen von KEYNOTE-811. Es zeigte sich, dass im Vergleich zu Placebo Pembrolizumab das progressionsfreie Überleben signifikant verbesserte, wenn es mit der Erstlinienbehandlung mit Trastuzumab und Chemotherapie bei metastasiertem HER2-positivem gastroösophagealem Krebs kombiniert wurde, insbesondere bei Patienten mit Tumoren mit einem kombinierten PD-L1-Positiv-Score von 1 oder mehr. Die Nachbeobachtung des Gesamtüberlebens läuft noch und wird bei der abschliessenden Analyse berichtet werden.

Prof. Güller würde die Therapie morgen einführen, wenn sie von den Kassen bezahlt würde. Dr.ssa DeDosso schliesst sich dieser Meinung an.

LBA75: Neoadjuvante Radiochemotherapie mit anschliessender Operation versus aktive Überwachung bei Speiseröhrenkrebs (SANO-Studie): Eine randomisierte Phase-III-Cluster-Studie mit gestuftem Verlaufsschema

Die aktive Überwachung nach einer neoadjuvanten Radiochemotherapie kann für einige Patienten mit Speiseröhrenkrebs eine Alternative zur Operation sein. Dies legen ermutigende Daten aus der SANO-Studie nahe, die auf dem ESMO-Kongress von Dr. Berend van der Wilk, Rotterdam, vorgestellt wurden.

Die Ergebnisse zeigten, dass das Gesamtüberleben (OS) ab dem Tag des klinisch vollständigen Ansprechens (CCR) - dem primären Endpunkt - bei Patienten mit Speiseröhrenkrebs, die sich einer aktiven Überwachung unterzogen, nach zwei Jahren einer Operation nicht unterlegen war (Hazard Ratio [HR] 1,14, 95% Konfidenzintervall [CI] 0,74-1,78; p=0,55). Darüber hinaus war die globale gesundheitsbezogene Lebensqualität unter Verwendung des EORTC QLQ-C30 nach 6 und 9 Monaten bei den Patienten, die sich einer aktiven Überwachung unterzogen, signifikant besser als bei den operierten Patienten, wobei die Unterschiede auf einen mittleren Effekt hinweisen.

Bei der SANO-Studie handelte es sich um eine nicht unterlegene, randomisierte Stepped-Wedge-Cluster-Studie, in der Patienten mit CCR (d. h. keine Resterkrankung 6 und 12 Wochen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie, einer aktiven Überwachung oder einer Standardoperation unterzogen wurden. Im Arm der aktiven Überwachung wurde die chirurgische Resektion nur Patienten angeboten, bei denen ein lokoregionäres Wiederwachstum stark vermutet oder nachgewiesen wurde und die keine Fernausbreitung aufwiesen. Nach einer Nachbeobachtungszeit von zwei Jahren wiesen Patienten, die sich einer aktiven Überwachung unterzogen, im Vergleich zur Standardoperation ein nicht schlechteres OS und eine bessere kurzfristige HRQOL auf. Die aufgeschobene Ösophagektomie bei lokoregionärem Nachwachsen war sicher. Zur Bewertung der langfristigen Wirksamkeit der aktiven Überwachung ist eine längere Nachbeobachtung erforderlich, wie der Referent berichtete. Die Kritik an der Studie war, dass sie vorwiegend asiatische Populationen umfasste.

16160: Nab-Paclitaxel plus Gemcitabin versus modifiziertes FOLFIRINOX oder S-IROX bei metastasiertem oder rezidivierendem Bauchspeicheldrüsenkrebs (JCOG1611, GENERATE): Eine multizentrische, randomisierte, offene, dreiarmlige, Phase II/III-Studie.

Sowohl nab-Paclitaxel plus Gemcitabin als auch modifiziertes FOLFIRINOX werden bei Patienten mit metastasiertem Bauchspeicheldrüsenkrebs und gutem Leistungsstatus als gleichwertige Erstlinienbehandlung empfohlen. S-IROX (S-1, Irinotecan und Oxaliplatin) hat in einer Phase-Ib-Studie bei dieser Patientengruppe Wirksamkeit gezeigt. Das Ziel der Studie war es daher, die Wirksamkeit und Sicherheit dieser drei Therapien direkt zu vergleichen, wie Dr. Akhiro Ohba, Tokio, am ESMO-Kongress feststellte. Die Studienautoren empfehlen aufgrund der Resultate Nab-Paclitaxel plus Gemcitabin als Erstlinienbehandlung für Patienten mit

metastasiertem oder rezidiviertem Bauchspeicheldrüsenkrebs im Vergleich zu modifiziertem FOLFIRINOX oder S-IROX.

LBA10: CodeBreak 300 Phase III Studie: Sotorasib plus Panitumumab vs. Standardbehandlung bei chemorefraktärem KRAS G12C-mutiertem metastatischem Kolorektalkarzinom.

Die Forscher testeten die Kombination mit zwei verschiedenen Dosierungen von Sotorasib und stellten bei beiden Dosierungen ein verbessertes progressionsfreies Überleben (PFS) fest. Allerdings waren die Ergebnisse mit der höheren Sotorasib-Dosis besser. "Sotorasib 960 mg plus Panitumumab ist eine potenzielle neue Standardtherapie für Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem KRASG12C-Kolorektalkarzinom", sagte Studienleiter Dr. Filippo Pietrantonio, vom Fondazione IRCCS - Istituto Nazionale dei Tumori in Mailand, Italien.

LBA27 Systemische Erstlinienbehandlung bei Patienten mit anfänglich inoperablen Lebermetastasen des kolorektalen Karzinoms (CRLM): Gesamtüberleben der Phase-III-Studie CAIRO5 der niederländischen Kolorektalkrebsgruppe

Die von Dr. Cornelis Punt präsentierte Studie CAIRO5 zielte darauf ab, das optimale systemische Induktionsschema für die Umstellung von zunächst inoperablen CRLM auf eine lokale Behandlung zu finden. Zuvor hatten wir gezeigt, dass bei Patienten mit rechtsseitigen und/oder RAS/BRAFV600E-mutierten Tumoren das PFS signifikant länger und die vollständige lokale Behandlung (R0/R1-Resektion und/oder Ablation) mit FOLFOXIRI im Vergleich zu FOLFOX/FOLFIRI, beide plus Bevacizumab, höher war. Bei Patienten mit linksseitigen und RAS/BRAFV600E-Wildtyp-Tumoren unterschieden sich diese Parameter nicht zwischen dem Zusatz von Panitumumab und Bevacizumab zu FOLFOX/FOLFIRI.

Bei Patienten mit anfänglich inoperablem CRLM unterschied sich das OS weder zwischen FOLFOXIRI-Bevacizumab und FOLFOX/FOLFIRI-Bevacizumab bei rechtsseitigen und/oder RAS/BRAFV600E-mutierten Tumoren noch zwischen der Zugabe von Panitumumab und Bevacizumab zu FOLFOX/FOLFIRI bei linksseitigen und RAS/BRAFV600E-Wildtyp-Tumoren.

Kommentar: Bei jedem Meeting eine CAIRO5 Episode. Der primäre Endpunkt wurde erreicht, aber kein Unterschied im OS. Die Resultate sind ziemlich verwirrend. PFS ist kein guter Endpunkt in diesem Setting.

LBA32: Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie bei metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H)/Mismatch-Repair-Defekt (dMMR): 5-Jahres-Follow-up der randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE-177.

In der Phase-III-Studie KEYNOTE-177 (NCT02563002) verbesserte Pembrolizumab (Pembro) im Vergleich zur Chemotherapie (Chemo) das PFS und zeigte einen Trend zur Verbesserung des OS bei MSI-H/dMMR mCRC, was Pembro als Erstlinientherapie unterstützt. Dr. Kai-Keen Shiu berichtete über Wirksamkeit und Sicherheit nach 5 Jahren Nachbeobachtung. Nach einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren war das Ansprechen auf Pembrolizumab dauerhafter als auf die Chemotherapie, und der Trend zu einem verbesserten OS mit Pembrolizumab hielt trotz einer effektiven Cross-over-Rate von 62 % bei Patienten mit MSI-H/dMMR mCRC an.

Die Kritik an der Studie war, dass man nicht weiss, welche Patienten von der Therapie nicht profitieren.

Lungenkrebs

Die Experten waren **Dr. med. Sabine Schmid, Bern, Dr. med. Laetitia Mauti, Winterthur**

LBA57: Neoadjuvantes Nivolumab (N) + Chemotherapie (C) in der Phase-III-Studie CheckMate 816: 3-Jahres-Ergebnisse nach Tumor-PD-L1-Expression

Die Daten wurden von **Dr. Mariano Provencia Pulla, Majadahonda**, präsentiert. Diese explorativen Analysen der CheckMate 816-Studie bestätigen den klinischen Nutzen und das überschaubare Sicherheitsprofil von neoadjuvantischem N + C bei Patienten mit resezierbarem NSCLC unabhängig von der PD-L1-Expression des Tumors.

LBA1: CHECKMATE 771: perioperatives Nivolumab für Patienten mit resezierbarem NSCLC

CheckMate 771 zeigt ein signifikant besseres ereignisfreies Überleben mit neoadjuvantischem Nivolumab plus Chemotherapie gefolgt von adjuvantischem Nivolumab im Vergleich zu Chemotherapie und adjuvantischem Placebo.

LBA56: Gesamtüberleben in der KEYNOTE-671-Studie zu perioperativem Pembrolizumab bei nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) im Frühstadium.

Die von **Dr. J. Spicer** präsentierten Daten zeigten, dass neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab und Chemotherapie, gefolgt von Resektion und adjuvantischem Pembrolizumab-Behandlung, zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur neoadjuvantischem Chemotherapie und Resektion allein bei Patienten mit resezierbarem NSCLC im Stadium II, IIIA oder IIIB (N2) führte. Die in der KEYNOTE-671-Studie beobachteten OS-Verbesserungen und das Fehlen neuer Sicherheitssignale machen die perioperative Pembrolizumab-Therapie zu einem neuen Behandlungsstandard für resezierbares NSCLC im Frühstadium.

LBA2: Wirksamkeit und Sicherheit von adjuvantischem Alectinib vs. Chemotherapie bei Patienten mit ALK+ NSCLC im Frühstadium.

Die von **Prof. Ben Solomon, Melbourne**, präsentierte Zwischenanalyse der ALINA-Studie ergab, dass die adjuvante zielgerichtete Behandlung mit Alectinib im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie mit signifikanten Vorteilen beim krankheitsfreien Überleben (DFS) verbunden war, wobei die Ergebnisse für Alectinib sowohl in der Gruppe der Patienten im Stadium II-IIIa als auch in der Gruppe der Patienten im Stadium II-IIIa günstig waren.

Alectinib ist der erste ALK-Inhibitor, der in einer Phase-III-Studie das DFS über alle Krankheitsstadien hinweg signifikant verbessert.

LBA66: Afatinib im Vergleich zur Chemotherapie bei nicht-naivem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs mit einer sensibilisierenden ungewöhnlichen Mutation des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors: Eine Phase-III-Studie (ACHILLES/TORG1834)

Die von **Dr. Satoru Miura** präsentierte Studie zeigte, dass Afatinib einer Platin-Doublett-Chemotherapie als Erstbehandlung von fortge-

schrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC), der eine seltene oder zusammengesetzte EGFR-Mutation aufweist, überlegen ist.

LBA5: Resultate der PAPILLON Studie, einer randomisierten Phase III globalen Studie.

Die Zugabe von Amivantamab zur Chemotherapie verlängerte das PFS bei unbehandeltem fortgeschrittenem NSCLC mit EGFR-Exon-20-Insertionsmutation, so **Dr. N. Girard, Paris**, am ESMO in Madrid.

LBA 14: Amivantamab plus Lazertinib vs. Osimertinib als Erstlinienbehandlung bei Patienten mit EGFR-mutiertem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC): Primäre Ergebnisse von MARIPOSA, einer globalen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie

Amivantamab+Lazertinib war statistisch gesehen Osimertinib überlegen und führte zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des PFS, mit einer höheren DoR und einem günstigen OS-Trend. Das Sicherheitsprofil von Ami+Laz stimmte mit früheren Berichten überein. MARIPOSA etabliert Ami+Laz als neue Standardtherapie für die Erstbehandlung von EGFR-mutiertem fortgeschrittenem NSCLC.

LBA15 Amivantamab plus Chemotherapie (mit oder ohne Lazertinib) vs. Chemotherapie bei EGFR-mutiertem fortgeschrittenem NSCLC nach Progression unter Osimertinib: MARIPOSA-2, eine globale, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie.

Amivantamab plus Chemotherapie und Amivantamab-Lazertinib-Chemotherapie verbesserten das PFS, die ORR und das intrakranielle PFS gegenüber Chemotherapie bei EGFR-mutiertem fortgeschrittenem NSCLC nach Progression unter Osimertinib und könnten einen neuen Behandlungsstandard darstellen, so der Präsentator **Dr. A. Passaro, Mailand**.



Zum Schluss dankte **Prof. Jörg Beyer, Bern**, Ko-Organisator von ESMO in the Alps den Referenten, den Sponsoren und auch den zahlreichen Zuhörern, die bis zum Schluss den gut präsentierten, interessanten Neuigkeiten aus der Onkologie zuhörten.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

SWISSMEDIC INFO

Neue Organisationsstruktur mit eigenem Bereich Überwachung Medizinprodukte – Eveline Trachsel wird Leiterin des Bereichs Zulassung und Vigilance Arzneimittel

Swissmedic stellt die Weichen für die Zukunft

Mit einer Reorganisation, die sowohl die Zuständigkeiten bei den Medizinprodukten als auch die Marktüberwachung sichtbarer macht, ist das Schweizerische Heilmittelinstitut Swissmedic ins 2024 gestartet. Gleichzeitig wurde die Leitung des Bereichs Zulassung und Vigilance Arzneimittel mit Dr. Eveline Trachsel neu besetzt.

Für die Strategieperiode 2023-2026 hat Swissmedic unter anderem das Ziel, die gesetzlichen Zuständigkeiten bei Medizinprodukten besser sichtbar zu machen und die internationale Zusammenarbeit in diesem Bereich zu intensivieren. Dies ist sehr wichtig, weil die Regulierung der Medizinprodukte bisher global wenig harmonisiert, der Markt jedoch sehr international ausgerichtet ist. Zudem werden in der Schweiz und in Europa diese für die Behandlung von Patientinnen und Patienten zentralen Produkte nicht behördlich zugelassen. Ihre Konformität wird, je nach Risikoklasse, durch den Hersteller alleine oder ergänzend durch staatlich benannte und überwachte Prüfstellen (auch Konformitätsbewertungsstellen, Benannte Stellen oder Notified Bodies genannt) bewertet. Der Fokus von Swissmedic liegt entsprechend auf der Marktüberwachung.

Der neue Geschäftsbereich **Überwachung Medizinprodukte** verantwortet, wie bisher der Bereich Marktüberwachung, die Sicherheit der klinischen Versuche, die Materiovigilance und die Marktkontrolle der Medizinprodukte. Zu seinen Aufgaben gehört auch die Überwachung der Aufbereitung und Instandhaltung von Medizinprodukten in Spitälern. Für eine bessere Marktübersicht sieht die neue Regulierung eine Registrierung von Wirtschaftsakteuren sowie eine Selbstregistrierung der Medizinprodukte im Schweizer Markt durch die verantwortlichen Marktakteure vor. Die hierfür erforderliche Daten-

bank (Swissdamed) wird derzeit aufgebaut und im Laufe des Jahres bereitgestellt.

Die Marktüberwachungstätigkeiten von Swissmedic im Bereich Arzneimittel wurden auf den 01. Januar 2024 neu zugeordnet:

Der Bereich Bewilligungen und **Überwachung Arzneimittel** ist zuständig für die behördlichen Bewilligungen und Inspektionen bei klinischen Versuchen sowie der Herstellung und des Vertriebs von Arzneimitteln. Das OMCL-Labor nimmt für die Sicherheit der Arzneimittel auf dem Schweizer Markt Prüfungen und Chargenfreigaben vor. Der Bereich ist neu auch für die Marktkontrolle der zugelassenen Arzneimittel zuständig, bearbeitet Meldungen zu Qualitätsmängeln und bekämpft den illegalen Handel mit Arzneimitteln.

Der neu **«Zulassung und Vigilance Arzneimittel»** benannte Bereich ist verantwortlich für die Zulassung von Arzneimitteln (inkl. Impfstoffe), die Erfassung und Abklärung von Nebenwirkungsmeldungen aus dem Markt (sog. Pharmakovigilance) sowie die Durchsetzung der erforderlichen sicherheitsrelevanten Korrekturmaßnahmen.

Neue Leiterin Zulassung und Vigilance Arzneimittel

Ebenfalls auf das neue Jahr hat Swissmedic das Geschäftsleitungsmitglied Eveline Trachsel willkommen geheissen. Die promovierte Pharmazeutin bringt breite Erfahrung in der Forschung und Entwicklung von Behandlungen verschiedener Erkrankungen mit und verfügt über ein Executive MBA in General Management mit Fokus auf Digitale Transformation. Sie übernimmt die Leitung des Bereichs **Zulassung und Vigilance Arzneimittel** und folgt auf Claus Bolte, der diese Funktion Mitte 2023 abgegeben hat.

Nicht-Verlängerung der befristeten Zulassung in der Indikation «Medulläres Schilddrüsenkarzinom mit RET- Mutation»

Roche Pharma (Schweiz) informiert über die **Nicht-Verlängerung der befristeten Zulassung in der Indikation «Medulläres Schilddrüsenkarzinom mit RET-Mutation»**.

Diese Entscheidung erfolgt nach Rücksprache mit Swissmedic, basierend auf der Machbarkeit der konfirmatorischen Studie CO42865 (AcceleRET-MTC) und in Übereinstimmung mit den Anforderungen der befristeten Zulassung.

Diese Entscheidung basiert nicht auf neuen Daten zur Sicherheit oder Wirksamkeit von Gavreto in dieser Indikation.

Diese Veränderung wirkt sich NICHT auf andere zugelassene Gavreto-Indikationen in der Schweiz aus: Die Verlängerung der befristeten Zulassung von Gavreto für die Indikationen «RET-Fusion-positives Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom» und «RET-Fusion-positives Schilddrüsenkarzinom» wurde bis 12.11.2025 durch Swissmedic genehmigt.

NUBEQA®
starke Wirksamkeit & vorteilhafte Verträglichkeit
in nmCRPC & mHSPC¹⁻⁵

**Gesamt-
überleben
verlängern^{#,§}**

**Progression
verzögern^{#,§}**

**NUBEQA®
mit
vorteilhafter
Verträglich-
keit[†]**

Kassenzulässig bei mHSPC*

[#] ARAMIS Studie: Männer mit high-risk nmCRPC. NUBEQA® + ADT (n=955) vs. Placebo + ADT (n=554)^{2,3}

[§] ARASENS Studie: Männer mit mHSPC. NUBEQA® + ADT + Docetaxel (n=651) vs. Placebo + ADT + Docetaxel (n=654)⁴

^{*} 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).

[†] NUBEQA® Fachinformation: nmCRPC: In der ARAMIS-Studie war die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in der Darolutamid- und der Placebogruppe im Allgemeinen ähnlich.² mHSPC: In der ARASENS-Studie führte die zusätzliche Gabe von NUBEQA® mit Ausnahme von Hautausschlag und Bluthochdruck nicht zu einer signifikant erhöhten zusätzlichen Toxizität im Vergleich zu Docetaxel.⁴

CRPC: kastrationsresistentes Prostatakarzinom; nmCRPC: nicht metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom

Referenzen:

1. Fachinformation NUBEQA®; www.swissmedinfo.ch. **2.** Fizazi K, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2019;380(13):1235-1246. **3.** Fizazi K, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamide. N Engl J Med 2020;383(11):1040-1049. **4.** Smith MR, et al. ARA-SENS Trial Investigators. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2022;386(12):1132-1142. **5.** George DJ, et al. Realworld use of darolutamide, enzalutamide, and apalutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer [DEAR]. J Clin Oncol 2023;41(6_suppl):332-332.

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.swissmedinfo.ch.

Gekürzte Fachinformation NUBEQA®

Wirkstoff: Darolutamidum. **Indikation:** NUBEQA®, in Kombination mit Docetaxel und Androgendprivationstherapie (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-Analogen 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:** NUBEQA®: Sehr häufig: Neutrophilenzahl erniedrigt, AST erhöht, Bilirubin erhöht, Fatigue. Häufig: Ischämische Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Hautausschlag, Schmerzen in den Extremitäten, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Frakturen. **NUBEQA® in Kombination mit Docetaxel:** Sehr häufig: Hypertonie inklusive gelegentlich hypertensivem Notfall, AST erhöht, ALT erhöht, Bilirubin erhöht, Hautausschlag. **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.swissmedinfo.ch zu entnehmen. MA-M_DAR-CH-0198-1 10/23

Pro/Con-Session:

Ist die Triplet-Therapie der neue Standard beim mHSPC?

Welchen Stellenwert hat die Triplet-Therapie mit Darolutamid, Androgen-Deprivation (ADT) und Docetaxel in der Behandlung des mHSPC? Wer kann davon profitieren? Diese Fragen standen im Mittelpunkt einer Pro/Con-Debatte im Rahmen des 6. Swiss Oncology and Hematology Congress (SOHC) 2023 in Basel (1).

„Ist die Triplet-Therapie der neue Standard beim mHSPC?“ So lautete der Titel des „industry perspectives“ im Rahmen der SAKK PG Urogenital Ca Session anlässlich des SOHC 2023, in der Prof. Dr. Gunhild von Amsberg (Martini-Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf) und PD Dr. Arnoud Templeton (St. Claraspital Basel) ihre Pro- beziehungsweise Contra-Perspektive vorstellten (1).

Pro: Triplet-Therapie als neuer Standard beim mHSPC

Zu Beginn ihrer Pro-Argumentation erläuterte Prof. von Amsberg die starke Heterogenität des mHSPC. So haben Patienten mit einer de novo metastasierten (synchronen) Erkrankung und hohen Tumormasse (high volume) ein höheres Progressionsrisiko und eine schlechtere Prognose als Patienten mit einem rezidivierten (metachronen) mHSPC mit geringer Tumormasse (2,3). Es stellt sich die Frage, ob diese, bisher mit ADT und Docetaxel behandelten, Patienten von der zusätzlichen Gabe eines Androgen-Rezeptor-Inhibitors wie Darolutamid (Nubeqa®) profitieren könnten (4). Dazu stellte Prof. von Amsberg die Daten der ARASENS-Studie vor (5).

ARASENS: Signifikanter OS-Vorteil mit Triplet-Therapie

Die Phase-III-Studie verglich eine Dreifach-Kombination aus Darolutamid, ADT und Docetaxel mit einer ADT-Docetaxel-Kombination bei 1'306 Patienten mit mHSPC. Primärer Endpunkt war das Gesamt-Überleben (overall survival, OS). Zu den sekundären Endpunkten gehörten unter anderem die Zeit bis zur Progression zum kastrationsresistenten Prostatakarzinom (CRPC) und bis zur nächsten systemischen antineoplastischen Therapie. In der Triplet-Therapie-Gruppe reduzierte sich das Sterberisiko signifikant um 32% (Hazard Ratio: 0,68; 95%-Konfidenzintervall: 0,57-0,80; $p < 0,001$) bei einer medianen Beobachtungszeit von 43,7 Monaten. Von dem OS-Vorteil profitierten sowohl Patienten mit einem de novo als auch rezidivierten mHSPC. Signifikante Vorteile unter der Tri-

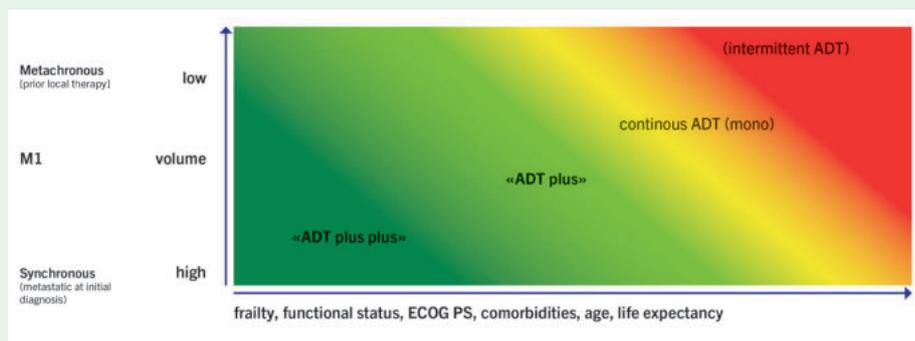


Abb. 1: Kriterien zur individuellen Therapie-Entscheidung beim mHSPC nach den Schweizerischen Konsensus-Empfehlungen. Adaptiert nach Ref. (8).

plet-Therapie zeigten sich zudem bei den klinisch relevanten sekundären Endpunkten (5). Überdies war die Therapieintensivierung mit Darolutamid in allen beobachteten Subgruppen mit einem signifikanten OS-Vorteil assoziiert und verlängerte subgruppenübergreifend die Zeit bis zur CRPC-Progression und bis zur nächsten systemischen antineoplastischen Therapie (6). Die Sicherheitsprofile der Triplet-Therapie- und der Kontrollgruppe waren ähnlich. Dabei traten die meisten Nebenwirkungen während der Docetaxel-Therapie auf (7). Angesichts dieser Ergebnisse sprach sich Prof. von Amsberg für die Triplet-Therapie beim mHSPC aus (1).

Contra: Triplet-Therapie ist eine Option für ausgewählte Patienten

In seiner Contra-Argumentation erläuterte Dr. Templeton, in welchen Gruppen die Triplet-Therapie das Sterberisiko reduzieren kann. In der ARASENS-Studie profitierten insbesondere Patienten mit einem de novo beziehungsweise high volume mHSPC (5). Er empfahl daher, Therapieentscheidungen anhand individueller Patienten-Charakteristika zu treffen und verwies auf die aktuellen schweizerischen Konsensus-Empfehlungen. Sie nennen neben dem Metastasierungsstadium und der Tumormasse weitere Kriterien wie Gebrechlichkeit, Performance-Status und Alter (Abb. 1). Demnach kann eine Triplet-Therapie in Betracht gezogen werden bei Patienten mit einem de novo beziehungsweise high volume mHSPC und einem guten Allgemeinzustand (8).

Fazit:

Am Ende der Session waren sich alle einig: "one fits all" gibt es in solch einer komplexen Therapielandschaft nicht mehr. Aber: Die Triplet-Therapie hat in diesem komplexen Umfeld ihren berechtigten Platz eingenommen. Obwohl sie möglicherweise nicht DER Standard ist, stellt sie EINEN Standard dar und zwar für die entsprechenden Patienten. Und: Dem konnten auch alle zustimmen (1).

Literatur:

1. Industry Perspective: Pro/Con-Session: Is tripllett therapy the new standard in mHSPC? Symposium von Bayer (Schweiz) AG und Orion Pharma AG anlässlich des 6. Swiss Oncology and Hematology Congress (SOHC), 23.11.2023, Basel
2. Finianos A, et al. Clin Genitourin Cancer. 2017 Aug 31;S1558-7673(17)30247-1.
3. Francini E, et al. Prostate. 2018 Sep;78(12):889-895.
4. Aktuelle Fachinformation Nubeqa®
5. Smith MR, et al. N Engl J Med. 2022 Mar 24;386(12):1132-1142.
6. Hussain M, et al. J Clin Oncol. 2023 Jul 10;41(20):3595-3607.
7. Crawford ED, et al. J. Urol. 2022;207(5S):e1038 (Suppl).
8. Templeton AJ et al. Swiss Med Wkly. 2023 Aug 15; 153:40108.

Die Referenzen sind auf Anfrage erhältlich.

Die gekürzte Fachinformation finden Sie auf Seite 34.

Impressum

Bericht: Dr. Natasha Mirkovic

Redaktion: Thomas Becker

Inhaltlich verantwortlich und finanziert von
Bayer (Schweiz) AG, Zürich

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach

Der Kampf um die Topmedizin wird immer härter

Viele Eingriffe gibt es nur noch in grossen Städten – mittelgrosse Spitäler proben den Aufstand

Die Schweiz hat zu viele Spitäler, da sind sich die meisten Experten einig. Die logische Konsequenz: Es braucht mehr Zentralisierung, nicht jedes Spital kann jeden Eingriff machen. Das gilt insbesondere für die relativ seltenen, sehr komplizierten Operationen. Bei diesen ergibt es aus medizinischer Sicht Sinn, dass die Operateure sie nicht nur ein paar wenige Male pro Jahr durchführen. So behalten sie die Übung. Die Kantone sind deshalb per Gesetz dazu verpflichtet, bei der hochspezialisierten Medizin (HSM) eine gemeinsame Spitalplanung zu machen. Dabei gibt es Gewinner, tendenziell die Universitätsspitäler. Und es gibt Verlierer – die mittelgrossen Kantonsspitäler sowie eine Vielzahl von Chirurgeninnen und Chirurgen. Und diese Verlierer proben nun den Aufstand.

Grossen Unmut äusserten Ende November zwei Spitzenmediziner: Christian Toso, Präsident des Schweizer Chirurgenverbandes, und Antonio Nocito, Präsident des Verbandes der Viszeralchirurgen, die auf Operationen in der Bauchgegend spezialisiert sind. Das Schreiben richteten die beiden an ihren Arztkollegen Martin Fey. Der 71-Jährige leitet das Fachorgan, das Spitäler für die HSM-Aufträge empfiehlt. Und an die Zürcher SVP-Regierungsrätin Natalie Rickli, die der Gruppe von Gesundheitsdirektoren vorsteht, die über die Vergabe entscheidet.

Die Deutschen machen es anders

Toso und Nocito kritisieren, dass bei der HSM-Entscheidung eine ganzheitliche Betrachtung der Behandlungskette fehle. Ein Beispiel sind Tumorbehandlungen. Da würden, anders als in Deutschland, für die Zuteilung der Leistungsaufträge nur die Kompetenzen der Chirurgen beurteilt – aber nicht jene der anderen beteiligten Fachdisziplinen wie Onkologie, Strahlentherapie oder Radiologie.

Sorgen bereitet den Chirurgen auch, dass die HSM-Kriterien noch verschärft werden könnten. Etwa durch eine weitere Erhöhung der Mindestfallzahlen, die ein Spital jährlich erreichen muss. Oder dass die Kantone immer neue Disziplinen dem restriktiven HSM-Regime unterstellen wollten. Gegenwärtige Kandidaten dafür sind die Gefässchirurgie und die Gynäkologie.

Für die Spitäler können solche Vorgänge weitreichende Folgen haben, wie Toso und Nocito warnen. «Verliert ein Spital beispielsweise Aufträge in der Gefässchirurgie, dann muss auch die Tumorchirurgie Abstriche in Kauf nehmen, zumal die Spezialisten dieser beiden Fachbereiche im Operationssaal Hand in Hand arbeiten.» Auch renommierte Kantonsspitäler würden damit Gefahr laufen, zentrale Eingriffe bei Tumorkranken nicht mehr regulär vornehmen zu können.

Solche Szenarien seien für die Spitäler fatal, und zwar nicht nur aus wirtschaftlichen Gründen. «Wenn ein Spital bestimmte Eingriffe nicht mehr vornehmen darf, verliert es für ambitionierte Ärztinnen und Ärzte sowohl als Arbeitgeber als auch als Ausbildungsstätte an Attraktivität.» Hier gelte es zu bedenken, dass gerade solche mittelgrossen Spitäler bei der Ausbildung von Chirurgen eine bedeutende Rolle spielten. Aus Sicht der

Patienten befürchten Toso und Nocito zudem eine Gefahr der Unterversorgung in peripheren Regionen.

Besonders verärgert sind die Chirurgen über den Umstand, dass ein Spital einen verlorenen Leistungsauftrag fast nicht zurückgewinnen kann. Um das zu veranschaulichen, zieht Antonio Nocito einen Vergleich zum Fussball-Business: Wenn ein Klub absteige, habe er die Möglichkeit, wieder in die höchste Liga zurückzukehren. Für die Spitäler sieht Nocito einen solchen Weg nicht. In einem Gastbeitrag im «Tages-Anzeiger» hat HSM-Vertreter Fey dies bestritten: «Ein Wiedereintritt für Spitäler, die bei einer HSM-Kandidatur zunächst scheiterten, ist denkbar. Alle sechs Jahre werden diese Mandate nämlich schweizweit wieder ausgeschrieben.»

Irritation deutlich geäussert

Doch damit provozierte Fey erst recht Widerspruch. Kürzlich erhielt er einen Brief, in dem die CEO der Kantonsspitäler Graubünden und Baden sowie der Spitäler Biel und Thurgau ihre Irritation deutlich äusserten. Viele Branchenvertreter empfänden seine Aussage als «Hohn», schreiben sie Fey. Und verweisen auf kritische Wortmeldungen von Spitzenmedizinern auf der Plattform LinkedIn.

Der Klinikdirektor für Chirurgie am Spital Thurgau, Markus K. Müller, wirft Fey dort Heuchelei vor. Denn das Beschlussorgan HSM stütze sich bei seinem Entscheid auf die Fallzahlen eines Spitals ab – und ein Spital ohne Leistungsauftrag in einem bestimmten Gebiet kann natürlich auch keine Fallzahlen für die vergangenen Jahre ausweisen. Das bedeutet aus Sicht der Kritiker, dass ein Spital selbst dann einen Leistungsauftrag nicht zurückgewinnen könnte, wenn es ihm gelänge, einen Top-Operateur in dieser Disziplin zu verpflichten.

Weder Rickli noch Fey haben bisher auf das erste Schreiben der beiden Verbandspräsidenten aus der Chirurgie geantwortet. Die Kritiker fühlen sich deshalb nicht ernst genommen. Es gehe nun leider nicht mehr um eine chirurgische Qualitätsverbesserung, hält Markus Furrer, der Leiter des Departements Chirurgie am Kantonsspital Graubünden, auf LinkedIn fest. «Die anfänglich gut gemeinte HSM-Idee ist zu einer dogmatisch-etatistischen – und eben nicht wissenschaftlich basierten – Regulierung von längst nicht mehr hochspezialisierten Leistungen verkommen.»

Urs Zingg, Chefarzt der Klinik für Allgemein-, Gefäss- und Viszeralchirurgie am Spital Limmattal, geht noch weiter. Zingg findet, die HSM-Organen würden mehr und mehr wie «Eiferer» agieren. Er greift Martin Fey, der vor sechs Jahren als Direktor und Chefarzt der Universitätsklinik für Medizinische Onkologie am Inselspital Bern emeritiert worden ist, direkt an: «Vielleicht sollten die Emeritierten nicht die Zukunft der Aktiven und Jungen gestalten (und verbauen), sondern sich in den sicherlich verdienten Ruhestand begeben.»

Kurskorrektur verlangt

Solche Voten und die Kritik der Chirurgenverbände sind für die CEO der mittelgrossen Spitäler ein Beleg dafür, dass nicht nur die Entscheide, sondern auch das HSM-Beschlussgremium selbst in der Branche umstritten seien. Ihrer Ansicht nach ist eine Kurskorrektur in der HSM dringend

notwendig. «Mit dem Entzug von Leistungsaufträgen ist es nicht getan. Vielmehr gilt es, Perspektiven aufzuzeigen, wie die Qualität in der Gesundheitsversorgung in allen Spitälern langfristig sichergestellt werden kann.» Auf Anfrage lässt Martin Fey ausrichten, das HSM-Fachgremium habe die Schreiben zur Kenntnis genommen und werde sie demnächst beantworten. «Wir bitten um Verständnis, dass wir das Anliegen zuerst mit den Direktbeteiligten und nicht mit den Medien diskutieren.» Auch die Gesundheitsdirektorenkonferenz (GDK) äussert sich nicht direkt zur Kritik aus der Branche.

GDK-Sprecher Tobias Bär schreibt generell, es sei nachvollziehbar, dass sich bei der Konzentration hochkomplexer Fälle die Perspektive der betroffenen Spitäler und die Versorgungsperspektive nicht immer decken würden. «Die HSM-Organen sorgen jedoch für faire Verfahren und führen Vernehmlassungen und Anhörungen durch, damit alle Aspekte einflie-

ssen können.» Die kritischen Stellungnahmen würden sorgfältig ausgewertet und geprüft.

Spitäler, die trotz Bewerbung keinen Leistungsauftrag erhalten, können beim Bundesverwaltungsgericht Beschwerde einlegen. Diese Möglichkeit wird laut Bär regelmässig genutzt, führt aber selten zum Erfolg. Für die operative Entfernung des Mastdarms bewarben sich 37 Spitäler, nur 15 haben die Bewilligung erhalten. Von den unterlegenen Spitälern war nur eines mit einer Beschwerde erfolgreich. «Das Planungsverfahren ist etabliert und transparent», betont deshalb Bär. Auch der Bundesrat ist der Meinung, dass die Kantone ihre Arbeit gut machen, wie er im Sommer 2022 in einem Bericht festhielt: «Der Prozess zur Konzentration der Leistungen der hochspezialisierten Medizin (HSM) entwickelt sich positiv.»

Neue Zürcher Zeitung NZZ | 28.12.2023

Schweizer Forscher verbessern Immuntherapie gegen Krebs

Die EPFL-Forscher entwickeln eine verbesserte Immuntherapie gegen Krebs mit vielversprechenden Resultaten.

Schweizer Forschende haben eine verbesserte Version der Immuntherapie gegen Krebs entwickelt. In Labortests habe diese vielversprechende Resultate gezeigt, teilte die Eidgenössische Technische Hochschule Lausanne (EPFL) am Donnerstag mit. Bei Mäusen konnten damit bösartige Tumore zerstört werden, wie die in der Fachzeitschrift «Nature Biotechnology» veröffentlichte Studie zeigt. Konkret haben die Forschenden die sogenannte CAR-T-Zell-Therapie verbessert. Für diese Immuntherapie werden körpereigene weisse Blutkörperchen im Labor gentechnologisch so verändert, dass sie Krebszellen erkennen und gezielt vernichten können. In der Schweiz ist sie seit Oktober 2018 zugelassen.

Bisherige Anwendung und Herausforderungen

Bisher wird sie bei verschiedenen Formen von Blutkrebs wie Leukämie oder Lymphomen eingesetzt. Mit soliden Tumoren, wie etwa bei Brustkrebs oder Lungenkrebs, haben die genetisch veränderten Zellen hingegen Schwierigkeiten, wie es in der Studie hiess. Sie erschöpfen zu schnell und versagen letztendlich darin, die Tumore vollständig zu zerstören.

Um dies zu verhindern, haben die Forschenden der EPFL die gentechnologischen Veränderungen der Zellen erweitert: Sie haben die Zellen dazu

gebracht, sogenanntes Interleukin-10 (IL-10), ein entzündungshemmendes Protein, herzustellen. Damit produzieren die T-Zellen quasi ihre eigene Medizin.

Ergebnisse und Ausblick

Die so gepimpten Immuntherapie-Zellen zerstörten im Rahmen der Studie Tumore verschiedener Krebsarten in Mäusen komplett. Selbst nach einer erneuten Einführung von Tumorzellen in geheilte Mäuse konnten sich diese nicht etablieren oder irgendwelche bösartigen Merkmale entwickeln, wie die Forscherinnen und Forscher in ihrer Studie nachwiesen. Nach Angaben der Autorinnen und Autoren zeigt dies die Langzeitwirksamkeit der Behandlung: Das Immunsystem bleibt reaktiv und kann jegliche Bedrohung durch erneuten Krebs effektiv neutralisieren.

«Die Ergebnisse in meinem Labor sind äusserst aufregend. Wir sind überzeugt, dass diese Technologie das Potenzial hat, Leben zu retten», wurde Studienleiter Li Tang zitiert.

Zurzeit seien klinische Versuche mit der verbesserten Immuntherapie am Laufen, hiess es von der EPFL weiter. Bei den elf Patienten, die im Rahmen dieser klinischen Studie behandelt wurden, sei der Krebs komplett verschwunden.

nau.ch | 04.01.2024 | sda



Dr. Michael
Röthlisberger

Aktuelle Krebspolitik

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

Geschäftstyp: BRG

Urheber/-in: -

Stand der Beratung: *Behandlung Erstrat*

Nächster Schritt:

Behandlung Kommission

Beratung:

Schritt:

Zweitrat

Aktueller Stand: Der Bundesrat will die Prämienbelastung für die Menschen in der Schweiz dämpfen. Nach einem ersten Massnahmenpaket hat er an seiner Sitzung vom 7. September 2022 das zweite Massnahmenpaket zur Kostendämpfung zuhanden des Parlaments verabschiedet. Die Massnahmen verbessern die medizinische Versorgung und bremsen das Kostenwachstum im Gesundheitswesen.

Der Nationalrat behandelte das Geschäft als Erstrat am 28. September 2023. Die Detailberatung wurde in zwei Blöcke aufgeteilt. Der Block 1 betraf die Netzwerke zur koordinierten Versorgung, Leistungen der Apothekerinnen und Apotheker und weitere Massnahmen. Der Nationalrat definierte die Kompetenzen der Apotheken und Hebammen und lehnte die Errichtung der neuen Leistungserbringer "Netzwerke zur koordinierten Versorgung" ab. Der zweite Block thematisierte die differenzierte Prüfung der WZW-Kriterien, Preismodelle und Rückerstattungen und die Ausnahme vom Zugang nach BGÖ. Der Nationalrat entschied sich für vertrauliche Preisabsprachen trotz verschiedenen Minderheiten, die dagegen argumentierten. Das Geschäft wurde in der Gesamtabstimmung mit 131 zu 28 Stimmen bei 32 Enthaltungen angenommen. Am 12.10. und 7.11. hat die SGK-S die Vorlage behandelt. Mit ihren bisher beschlossenen Anträgen folgte sie im Wesentlichen den Beschlüssen des Nationalrates.

Ausblick: Die SGK-S wird ihre Beratungen des umfassenden Massnahmenpakets an der nächsten Sitzung Anfang 2024 fortsetzen. Sie wird sich dann auch eine Auslegeordnung zur Vergütung der Medizinprodukte präsentieren lassen.

Position Oncosuisse: Oncosuisse setzt sich grundsätzlich für ein effizientes Gesundheitssystem ein, das den gleichberechtigten Zugang zur Gesundheitsversorgung, die Qualität der Behandlungen und deren Sicherheit gewährleisten soll. Im Rahmen des Geschäfts 22.062 ist aus onkologischer Sicht vor allem Artikel 52c relevant: die vorgesehene Ausnahme vom Zugang gemäss Öffentlichkeitsgesetz (BGÖ) bezüglich Höhe, Berechnung und Modalitäten von Rückerstattungen im Rahmen von Preismodellen (kein Zugang zu amtlichen Dokumenten im Zusammenhang mit Verhandlungen über die Preise neuer Medikamente). Nach Ansicht des Bundesrates sollten diese vertraulichen Preismodelle, die im Ausland und auch in der Schweiz weit verbreitet sind, aber keinen gesetzlichen Rahmen haben, ebenfalls im Gesetz verankert werden. Dies betrifft besonders teure innovative Medikamente.

Bei den meisten dieser vertraulichen Rabatte handelt es sich um Krebsmedikamente. Diese Ausnahme vom Transparenzgesetz würde einen gefährlichen Präzedenzfall schaffen und den Zugang zu dringend benötigten Behandlungen nicht verbessern. Im Gegensatz zu den Zielen, die mit diesen geheimen Rabatten verfolgt werden, steigen die Preise für Onkologie Medikamente immer weiter an.

Die SGK-N und der Nationalrat schlagen als Kompromiss vor, dass eine unabhängige Stelle öffentlich Rechenschaft ablegt, um die Wirksamkeit und Wirtschaftlichkeit der Umsetzung dieser vertraulichen Preismodelle zu überprüfen. Oncosuisse erachtet dies als ungenügend. Eine nationale und internationale Preispolitik kann jedoch nur mit der notwendigen Transparenz zu fairem und raschem Zugang zu Medikamenten für alle Patientinnen und Patienten führen und eine Diskriminierung verhindern. Eine stärkere Kooperation unter den Staaten sowie die Schaffung von Transparenz ist für eine echt wirksame Preispolitik mittel- und langfristig unabdingbar. Die Schweiz soll sich daher entsprechend der 2019 unterzeichneten Resolution ((World Health Assembly 72.8. Improving the transparency of markets for medicines, vaccines, and other health products) international für mehr Transparenz einsetzen.

Für tiefere Prämien – Kostenbremse im Gesundheitswesen (Kostenbremse-Initiative). Volksinitiative und indirekter Gegenvorschlag (Änderung des Bundesgesetzes über die Krankenversicherung) (21.067)

Geschäftstyp: *Geschäft des Bundesrats*

Urheber/-in: -

Stand der Beratung: *Schlussabstimmung*

Nächster Schritt:

Referendumsfrist (laufend)

Aktueller Stand: Die Volksinitiative «Für tiefere Prämien – Kostenbremse im Gesundheitswesen (Kostenbremse-Initiative)» verlangt die Einführung einer Kostenbremse in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP). Der Bundesrat anerkennt das Anliegen der Kostendämpfung, lehnt die Initiative aber ab, weil die verlangte ausschliessliche Koppelung der Massnahmen an die Wirtschafts- und Lohnentwicklung zu kurz greift. Er stellt der Initiative einen indirekten Gegenvorschlag gegenüber: Der Bundesrat und die Kantone sollen ausgehend vom medizinischen Bedarf einen Prozentsatz für den maximalen Anstieg der Kosten der OKP im Vergleich zum Vorjahr festlegen (Kostenziel). Werden die Kostenziele nicht eingehalten, prüfen die Kantone und der Bundesrat, ob Massnahmen zur Korrektur von Fehlentwicklungen notwendig sind. Das bestehende Instrumentarium dafür wird gezielt ergänzt. Der Ständerat und der Nationalrat bereinigen

die Differenzen in der Herbstsession 2023. In der Schlussabstimmung wurde das Bundesgesetz über die Krankenversicherung (Massnahmen zur Kostendämpfung - Vorgabe von Kosten- und Qualitätszielen) vom Nationalrat einstimmig mit 163 Stimmen bei 33 Enthaltungen und vom Ständerat mit 39 zu 1 Stimmen bei 4 Enthaltungen angenommen. Der Bundesbeschluss über die Volksinitiative "für tiefere Prämien - Kostenbremse im Gesundheitswesen (Kostenbremse-Initiative)" wurde vom Nationalrat mit 110 zu 31 Stimmen bei 55 Enthaltungen und vom Ständerat mit 39 zu 1 Stimme bei 1 Enthaltung angenommen. Die Bundesversammlung empfiehlt Volk und Ständen, die Initiative abzulehnen.

Ausblick: Das Bundesgesetz untersteht dem fakultativen Referendum. Die Frist läuft bis zum **18. Januar 2024**. Der Bundesrat bestimmt das Inkrafttreten.

Position Oncosuisse:

Oncosuisse lehnt die Kostenbremse-Initiative ab. Sie teilt das Anliegen der Initianten, welche das Kostenwachstum im Gesundheitswesen dämpfen möchten. Die Koppelung an die Lohn- und Wirtschaftsentwicklung ist allerdings zu starr. Sie ignoriert den medizinischen Fortschritt und die demographische Entwicklung. Mit der starren Ausgabenregelung besteht die Gefahr, dass die Versorgung von Krebspatientinnen und -Patienten unter Druck gerät und dringend notwendige medizinische Leistungen nicht mehr für alle Betroffene zur Verfügung stehen. Insbesondere der Zugang zu innovativen und teuren wie auch lebensrettenden innovativen Therapien ist durch die Annahme der Initiative gefährdet. Auch die vom Bundesrat befürchteten Rationierungen gefährden die Krebsversorgung. Erfahrungen aus dem Ausland zeigen, dass ein Kapazitätsabbau zu Wartezeiten führt, welche gerade bei Krebsbetroffenen einschneidende Effekte auf die Lebenserwartung haben.

Weitere Informationen: info@oncosuisse.ch

KVG-Änderung: Massnahmen zur Kostendämpfung – Paket 2

Mehr Transparenz bei der Preisfestsetzung onkologischer Arzneimittel



krebsliga

Der Bundesrat möchte im Rahmen der KVG-Änderung mit Artikel 52c die Rabatte auf Medikamentenpreise geheim halten, in der Hoffnung, damit die Versorgung zu sichern und die Kosten unter Kontrolle zu halten. Informationen über die Höhe, Berechnung oder Modalitäten von Rückerstattungen an die Krankenversicherer wären somit für Dritte unzugänglich. Eine Ausnahme der Medikamentenpreise vom Geltungsbereich des Öffentlichkeitsgesetzes (BGÖ) schafft für Patient:innen keinen nachweislichen Vorteil. Die Kommission für soziale Sicherheit und Gesundheit des Nationalrates (SGK-N) und Nationalrat schlagen stattdessen eine unabhängige Stelle vor, die die Umsetzung der vertraulichen Preismodelle in aggregierter Form untersucht. Die Verankerung der Vertraulichkeit von Preismodellen steht im Widerspruch zu den Verpflichtungen, die die Schweiz gegenüber der WHO eingegangen ist. In 2019 hat sie die World Health Assembly 72.8 (Improving the transparency of markets for medicines, vaccines, and other health products) unterzeichnet. Die Krebsliga Schweiz fordert die ständerätliche Kommission für soziale Sicherheit und Gesundheit (SGK-S) deshalb auf, sich zu mehr Transparenz zu bekennen.

Krebsmedikamente dreimal teurer

Mit ein Grund für den starken Anstieg der Krankenversicherungsprämien sind auch die überhöhten Preise für Krebsmedikamente. Aktuelle Daten belegen, dass in der Onkologie die Preise höher sind als in anderen Bereichen. Eine neue Studie (1) von Prof. Dr. Kerstin Vokinger an der Universität Zürich zeigt, dass Krebsmedikamente in Deutschland, den USA und der Schweiz dreimal teurer sind als andere Medikamente. Zudem zeigen mehrere Studien (2), dass Preismodelle weder zu schnellerem noch zu günstigerem Zugang zu Medikamenten führen.

Zwischenstaatliche Zusammenarbeit nötig

Eine Aufwärtsspirale hat sich aufgrund der Schaufensterpreise in diesen Ländern bereits eingestellt, wodurch der internationale Vergleich völlig verzerrt wird. Laut dem Europäischen Netzwerk für faire Preise (EFPN), dem die Krebsliga Schweiz angehört, verschärft die Undurchsichtigkeit bei der Festlegung der Preise dieses Problem, anstatt es zu lösen. Eine verstärkte Zusammenarbeit zwischen den Staaten für mehr Transparenz, zumindest bei den Nettopreisen, ist daher unerlässlich.

Der Zugang zu innovativen Therapien bleibt damit eine Herausforderung. Für eine faire Preisfindung von innovativen Arzneimitteln ist Transparenz im gesamten System notwendig, angefangen bei Forschung und Entwicklung bis hin zu Herstellung, Vermarktung, Handel und Finanzierung. Geheime Preismodelle verbessern den Zugang zu lebensrettenden oder dringend benötigten Therapien erwiesenermassen nicht, womit die KVG-Revision, zumindest in diesem Punkt, ihr Ziel zu verfehlen droht.

Weitere Informationen: aline.descloux@krebsliga.ch

1. Miquel Serra-Burriel M., Perényi G., Laube Y., Mitchell A., Vokinger K. (2023): The cancer premium – explaining differences in prices for cancer vs non-cancer drugs with efficacy and epidemiological endpoints in the US, Germany, and Switzerland: a cross sectional study, *eClinical Medicine*, [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(23\)00264-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(23)00264-X/fulltext)

2. Gamba S., Pertile P., Vogler S. (2020): The impact of managed entry agreements on pharmaceutical prices, *Health Economics*, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hec.4112>

Carl D, Vokinger K., (2021): Patients' access to drugs with rebates in Switzerland – Empirical analysis and policy implications for drug pricing in Europe, *The Lancet Regional Health Europe*, <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2666-7762%2821%2900027-2>

Joint-Session Oncosuisse / NICER am SOHC-Kongress 2023 «Krebsregistrierung in der Schweiz – Rückmeldung an die Meldepflichtigen»

Seit dem 1. Januar 2020 schreibt das Krebsregistrierungsgesetz vor, dass alle Krebserkrankungen in der Schweiz gemeldet und einheitlich erfasst werden müssen. Es besteht somit eine Meldepflicht für alle Leistungserbringer:innen (Personen und Institutionen), die eine Krebserkrankung diagnostizieren oder behandeln.

Die Ziele des Krebsregistrierungsgesetzes (KRG) und der Krebsregistrierungsverordnung (KRV) sind vielfältig. Einerseits geht es um eine einheitliche, flächendeckende Erfassung und Beobachtung von Krebserkrankungen, um die Erarbeitung von Präventions- und Früherkennungsmassnahmen und andererseits aber darum, die Versorgung-, Diagnose- und Behandlungsqualität zu evaluieren und zu verbessern. Um dies zu erreichen, wurde am SOHC in der Joint-Session von Oncosuisse und NICER vom November 2023 das Thema «Rückmeldungen an die Meldepflichtigen» diskutiert und Lösungen gesucht.



Die Sitzung begann mit einem Input Vortrag von **Dipl.-Math. Tobias Hartz**, Geschäftsführer des Klinischen Krebsregisters Niedersachsen (KKN). Er erläuterte uns, dass in Deutschland seit Jahren Rückmeldungen in Form von Rückmeldeberichten (RMB) und Qualitätskonferenzen (QK) erfolgreich durchgeführt werden. Obwohl die letzten Hürden, wie z.B. die zeitliche Verzögerung der Rück-

meldungen, noch nicht vollständig überwunden sind, werden zum einen Daten, die die Krebsregister (KR) erhalten, an die Melder zurückgemeldet und zum anderen hat Deutschland bereits jetzt einen hohen Standard bei der automatisierten Datenübermittlung von den Einrichtungen an die Krebsregister über Schnittstellen.

Anschliessend fand eine Podiumsdiskussion zum Thema 'Rückmeldungen an Leistungserbringer in der Schweiz' statt.

Welches sind die Rahmenbedingungen und Voraussetzungen für solche Rückmeldungen in der Schweiz? Was wird von den Leistungserbringern gewünscht und was ist aus Sicht der kantonalen Krebsregister und der Nationalen Krebsregistrierungsstelle (NKRS) machbar? Sind gesetzliche Anpassungen in der Schweiz notwendig? Zusammenfassend kann gesagt werden, dass seitens der Meldepflichtigen aus Klinik und Forschung ein grosses Interesse an Rückmel-

dungen besteht, um die eigenen Dienstleistungen einschätzen und vergleichen zu können. Am besten geeignet wäre dafür ein Rückmeldebericht in elektronischer Form mit Abrufverfahren. Ausserdem könnten Rückmeldeberichte einen Anreiz schaffen zur Verbesserung der Meldepflicht und Qualität der Meldungen.

Die Möglichkeiten und Grenzen aus Sicht der kantonalen Krebsregister und der NKRS können wie folgt zusammengefasst werden. Grundsätzlich sind Rückmeldungen an Leistungserbringer auf gesetzlicher Basis mit gewissen Einschränkungen in der Schweiz möglich. Die NKRS verfügt nicht über Angaben zu den Leistungserbringer:innen im nationalen Krebsdatensatz. Sie kann somit keine Auswertungen zu einzelnen Leistungserbringenden durchführen. Es ist jedoch möglich, nationale und kantonale Statistiken zu bestimmten Tumoren oder Indikatoren (z.B. zur Diagnose- oder Behandlungsqualität, seltene Tumore) zu publizieren, mit denen sich die Leistungserbringer:innen basierend auf ihren eigenen Daten vergleichen können. Bei den kantonalen Krebsregistern sind die Angaben zu den Leistungserbringer:innen vorhanden und die Möglichkeit einer direkten Rückmeldung ist gegeben. Jedoch ist dies derzeit in der Schweiz gesetzlich nur erlaubt, wenn der betroffene Leistungserbringer:innen dem Krebsregister einen entsprechenden Auftrag erteilt.

Darüber hinaus ist die Unvollständigkeit der Daten, die die Krebsregister erhalten, derzeit der zeitaufwändigste Faktor bei der korrekten Erfassung der Meldungen, die die Grundlage für die Rückmeldungen bilden. Eine Verbesserung der Erfüllung der Meldepflicht mit vollzähligen und vollständigen Meldungen könnte den kantonalen Krebsregister helfen, die zeitliche Verzögerung in der Registrierung zu verkürzen und die Datenqualität zu erhöhen. Eine zentrale Datenbank und ein gemeinsamer Datensatz könnten hierzu einen wesentlichen Beitrag leisten unter anderem durch die Reduktion des administrativen Aufwands auf allen Seiten.

Die Motivation für Rückmeldungen an Leistungserbringer ist hoch, so dass von Seiten der Krebsregistrierung die Möglichkeit von Rückmeldeberichten weiterverfolgt wird, mit dem Ziel, Grundlagen für die Verbesserung der Versorgungs-, Diagnose- und Behandlungsqualität zu schaffen.

Weitere Informationen: info@oncosuisse.ch



v.l.n.r. Dr. med. Walter Mingrone, Leitender Arzt Med. Onkologie KS Olten; Dipl. Math. Tobias Hartz, Geschäftsführer Krebsregister Niedersachsen; Prof. Dr. oec. troph. Sabine Rohrmann, Leiterin kantonales KR von ZH, ZG, SH, SZ; Dr. med. Katharina Staehelin, Direktorin der NKRS und von NICER; Prof. Dr. med. Miklos Pless, ehem. Chefarzt und Klinikleiter, Klinik für Med. Onkologie und Hämatologie KSW mit Co-Moderation durch Dr. med. Andrea Walliser, Projektleiterin Oncosuisse.

Oncosuisse Session am SOHC-Kongress 2023

«Ein nationaler Krebsplan für die Schweiz»

Seit dem Ende der Nationalen Strategie gegen Krebs (NSK) 2020 hat die Schweiz keinen von Bund und Kantonen getragenen Krebsplan mehr. Es besteht also dringender Handlungsbedarf und es braucht die Zusammenarbeit aller Akteur:innen - auch von Bund und Kantonen.

Nur mit einer vorausschauenden und gut koordinierten Zusammenarbeit aller Akteur:innen kann den Herausforderungen der Krebsversorgung effizient begegnet werden. Die Kommission für soziale Sicherheit und Gesundheit des Ständerates (SGK-S) hat 2023 die Kommissionsmotion 23.3014 „Nationaler Krebsplan“ ausgearbeitet. Darin wird der Bundesrat beauftragt, auf der Grundlage der Nationalen Strategie gegen Krebs 2014-2020 einen nationalen Krebsplan zu erarbeiten. Der Bund, die Kantone sowie relevante Organisationen und Expert:innen sollen in die Entwicklung des Krebsplans einbezogen werden.

Der Ständerat hat die Motion ohne Gegenstimme angenommen. Demnächst wird auch der Nationalrat über die Motion Nationaler Krebsplan abstimmen.

Um wichtige Eckpunkte der Umsetzung eines solchen Nationalen Krebsplans zu diskutieren, hat Oncosuisse am Swiss Oncology and Hematology Congress (SOHC) 2023 in Basel Expert:innen aus den relevanten Bereichen zu einer Podiumsdiskussion eingeladen. Folgende Vertreter:innen haben an der Podiumsdiskussion teilgenommen:

- **Politik:** Ständerat **Erich Ettlin**, die Mitte OW
- **Behörden:** **Salome von Greyerz**, MAE, NDS MiG, Bundesamt für Gesundheit (BAG)
- **Krebsversorgung:** **Jakob Passweg**, Onkologie/Hämatologie
- **Patientenorganisation:** **Daniela de la Cruz**, Krebsliga Schweiz
- **NSK/Krebsprogramme:** **Thomas Cerny**
- **Oncosuisse:** Michael Röthlisberger, Geschäftsführer (Moderation)

Deutschland als Vorbild und die Rahmenbedingungen in der Schweiz

Als einleitendes Inputreferat stellte Simone Wesselmann von der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) kurz den Nationalen Krebsplan in Deutschland vor. Als einen der Kernpunkte ihres Vortrags hob sie die Bedeutung des Engagements des Bundesministeriums

für Gesundheit hervor. Die Möglichkeit, Gesetze zu entwickeln und zu verabschieden, sei zentral für die effiziente Umsetzung des Deutschen Krebsplans. Als weiteren wichtigen Punkt nannte sie die Möglichkeit, sichtbare Ergebnisse aus den Projektaktivitäten präsentieren zu können.

Die Situation der gesetzlichen Grundlagen für einen Nationalen Krebsplan in der Schweiz gab in der Folge Anlass zur Diskussion: Eine gesetzliche Grundlage, die es dem Bundesamt für Gesundheit (BAG) erlauben würde, die Koordination im Kampf gegen nichtübertragbare Krankheiten - wie bspw. Krebs oder Demenz - im Sinne eines nationalen Plans zu übernehmen, gibt es bisher nicht. Dies im Gegensatz zu den übertragbaren Krankheiten, bei denen das Epidemien-gesetz (EpG) dem Bund eine Verantwortung - und damit auch einen Handlungsspielraum - einräumt, wie wir alle im Rahmen der Covid-19-Pandemie erlebt haben. Die Forderung nach einem analogen Gesetz für nicht übertragbare Krankheiten, einem «Gesundheitsgesetz», wurde in den letzten Jahren immer wieder erhoben und auch in der Podiumsdiskussion wurde betont, dass es langfristig wohl unumgänglich sein wird, diese gesetzliche Grundlage zu schaffen.

Eine Schweizer Lösung

Es gibt aber auch kurzfristige Lösungen, so wurde die Umsetzung der Nationalen Strategie gegen Krebs 2014-2020 von Bund und Kantonen an Oncosuisse delegiert. Grundlage dafür war damals ebenfalls eine Motion aus dem Parlament, welche eine Nationale Strategie gefordert hatte. Ähnliches gilt bei der Bekämpfung der Demenz: hier konnte das BAG eine Plattform aufbauen, welche den «Austausch der Akteur:innen» fördert und durch Forumsveranstaltungen dazu beitragen will, dass «Synergien genutzt werden». Koordiniert werden die Arbeiten der Plattform von einer Koordinationsstelle, die im BAG selbst angegliedert ist.

In der Motion «Nationaler Krebsplan» der ständerätlichen Gesundheitskommission wird nun gefordert, dass der Bund auch im Krebsbereich wieder zusammen mit den Kantonen und den



PD Dr. med. Simone Wesselmann
Deutsche Krebsgesellschaft &
Steuerungsgruppe Nationaler
Krebsplan Deutschland



v.l.n.r. Ständerat Erich Ettlin, Dr. pharm. Salome von Greyerz, Prof. Dr. med. Jakob Passweg, Daniela de la Cruz, Prof. em. Dr. med. Thomas Cerny, Dr. sc. nat. Michael Röthlisberger

Akteur:innen der Krebsversorgung einen nationalen Plan im Sinne eines «gemeinsamen Vorgehens» entwickelt und umsetzt. Bei einer Annahme der Motion «Nationaler Krebsplan» durch den Nationalrat würde das BAG somit den Auftrag erhalten, einen Nationalen Krebsplan zu erarbeiten bzw. erarbeiten zu lassen. Während das BAG im Bereich der Krebsregistrierung durch das im Jahr 2020 in Kraft tretende Krebsregistrierungsgesetz eine grosse Expertise aufgebaut hat, ist der Bund bei anderen krebisrelevanten Themen wie Früherkennung, Cancer Survivorship oder Forschung für die Umsetzung eines nationalen Krebsplans auf die Zusammenarbeit mit den Krebsorganisationen angewiesen. Ein Mandatsmodell mit Oncosuisse als Umsetzungspartner erscheint den Teilnehmenden als zielführende Lösung.

Jakob Passweg bekundete als Vizepräsident von Oncosuisse die Bereitschaft, die Federführung bei der Umsetzung eines Nationalen Krebsplans zu übernehmen. Vorgängig müssen jedoch die Zuständigkeiten und die Strukturfinanzierung zwischen Bund, Kantonen und Krebsorganisationen geklärt werden.

Fokussierte Themen

In der Diskussion über mögliche Inhalte eines Nationalen Krebsplans waren sich die Teilnehmenden einig, dass eine Fokussierung auf einige zentrale Themen notwendig ist, auch wenn damit dem Thema Krebs nicht in seiner ganzen Breite Rechnung getragen werden kann. Dafür gibt es zwei Hauptgründe:

- ▶ Erstens sind die vorgesehenen Ressourcen für die Umsetzung eines Nationalen Krebsplans bei den Krebsorganisationen wie auch bei Bund und Kantonen beschränkt und die Zusammenarbeit der Krebsorganisationen mit Bund und Kantonen müsste im Falle einer Annahme der Motion unter Berücksichtigung der rechtlichen Möglichkeiten erst noch (bzw. bezogen auf die NSK 2014-2020 wieder) aufgebaut werden.
- ▶ Zweitens sind verschiedene andere Initiativen im Gesundheitswesen im Gange, die wichtige Themen der Krebsversorgung krankheitsübergreifend aufgreifen, so z.B. Digisanté (Digitalisierung), die NCD-Strategie (Prävention nichtübertragbarer Krankheiten), die Plattform Palliative Care oder auch die Initiative «i14Y» des Bundes (Dateninteroperabilität). Die im Rahmen dieser Initiativen verfolgten Ziele sollen als komplementär angesehen und nicht parallel auch noch onkologiespezifisch angegangen werden.

Unter Berücksichtigung dieser Rahmenbedingungen sollen nach Ansicht aller Beteiligten die Krebsorganisationen die thematischen Inhalte eines Nationalen Krebsplans definieren. Oncosuisse hat hier mit den Themenplattformen unter Einbindung der Akteur:innen der Krebsversorgung bereits grosse Vorarbeit geleistet und wird im Sommer 2024 im «Masterplan 2030» Vorschläge für thematische Schwerpunkte veröffentlichen (www.oncosuisse.ch).

Wirkungsmessung in der Umsetzung

Bei der Umsetzung der beschlossenen Massnahmen sollen die Fortschritte engmaschig gemessen und evaluiert werden, um die Wirksamkeit sicherzustellen und gegebenenfalls steuernd eingreifen zu können. Um gleichzeitig genügend Zeit für die Umsetzung der Massnahmen zu haben, sollte die Laufzeit eines Nationalen Krebsplans nicht von vornherein knapp bemessen sein. Die Podiumsteilnehmenden waren sich einig, dass eine Laufzeit von mindestens 8 Jahren angestrebt werden sollte. Die Koordinierung im Bereich Krebs ist jedoch keine Aufgabe, die per se ein Verfallsdatum hat, sie muss auch nach Ablauf dieser Zeit weitergeführt werden. Dies sollte idealerweise auf einer zu schaffenden gesetzlichen Grundlage erfolgen. Bei der Umsetzung eines Nationalen Krebsplans ist auch dem föderalistischen System der Schweiz Rechnung zu tragen. Die Verantwortung für die Gesundheitsversorgung liegt bei den Kantonen. Eine pragmatische und effiziente Form der Zusammenarbeit zwischen Organisationen, Bund und Kantonen ist daher unerlässlich. Auf dem Podium wurde die Idee der «Regionalisierung» bei der Umsetzung von Massnahmen diskutiert. So könnten beispielsweise Projekte in einem ersten Schritt als Zusammenarbeit verschiedener Kantone realisiert werden. So könnten ressourcenschwächere Kantone von der Kraft ressourcenstärkerer Kantone profitieren, innovative Modelle einzelner Kantone/Regionen könnten adaptiert und auf andere übertragen werden. Ziel solcher Pilotprojekte muss aber letztlich immer eine gesamtschweizerische Lösung sein.

Der Wille zur Umsetzung eines Nationalen Krebsplans ist also allseits vorhanden, Fragen zu Rahmenbedingungen, Inhalten und Abläufen sind noch zu klären und als erster Schritt muss der Nationalrat - voraussichtlich in der Frühjahrssession - grünes Licht geben. Drücken wir die Daumen!

Weitere Informationen bei Dr. Michael Röthlisberger,
Geschäftsführer Oncosuisse: m.roethlisberger@oncosuisse.ch

Publizierter Bericht zu den Handlungsempfehlungen zum Thema «Forschung» im Krebsbereich

Als Resultat zum erfolgreich durchgeführten Netzwerkanlass vom 18. September 2023 mit rund 100 Repräsentant:innen von Krebsforschungs-Organisationen (wie KFS / SAKK), Gesundheitsbehörden, Bund, Krankenversicherungen, Patientenorganisationen, Krebsregister (kantonal und national), Universitäten, Industrie, forschende Ärzt:innen sowie Pflegenden und Vertreter:innen von Public Health, publiziert Oncosuisse



die von den Expert:innen erarbeiteten Handlungsempfehlungen zu «Forschung» im Krebsbereich. Die an diesen Workshops erarbeiteten

Resultate und daraus abgeleiteten Handlungsempfehlungen wurden nun im Bericht **«Handlungsempfehlungen für die Schweizer Krebsversorgung zum Thema «Forschung»** festgehalten.

Inhaltlich wurden einerseits 4 übergeordnete Themen wie Forschungsfinanzierung, Daten als Forschungsgrundlage, Rechtliche Grundlagen und Wissenstransfer behandelt und unter den Akteur:innen diskutiert und andererseits fanden weitere Workshops zu spezifischen Krebsforschungsgebieten statt.

Bei den übergeordneten Themen im Bereich der rechtlichen Grundlagen zum Beispiel wurde einerseits aufgezeigt wie die verschiedenen Gesetze (das Humanforschungsgesetz oder das Datenschutzgesetz) Anwendung finden und andererseits wurde diskutiert wie diese gesetzlichen Regelungen für die Weiterverwendung von Daten zu Forschungszwecken angepasst und vereinfacht werden könnten.

Bei den spezifischen Krebsforschungs-Themen wurden des weiteren Fragestellungen, wie beispielsweise die klinische Krebsforschung gestärkt werden kann oder welches die besonderen Bedürfnisse der Kinderkrebsforschung sind diskutiert und nach Lösungen gesucht. Im Bereich Supportive Care bei Krebs geht es um die Behandlung von körperlichen und psychischen Symptomen und Nebenwirkungen während der gesamten Krebserkrankung. Wo steht die Schweiz in Bezug auf Förderung und Implementierung von «patient-public involvement» (PPI)?

Der Workshop «Versorgungs- und Epidemiologische Forschung» setzte den Fokus auf die Notwendigkeit von guten Daten und beschäftigte sich mit der Frage wie unnötige Hürden bezüglich Datennutzung, Datenschutz und Datenverknüpfung abgebaut werden könnten. Genaue Details aller wichtigen Themen der Krebsforschung erfahren Sie im gesamten Bericht «Forschung» - mit dem QR-Code oder via Link auf unsere Webseite. Alle publizierten Berichte sind einsehbar unter: www.oncosuisse.ch/berichte-themenplattformen/

Ausblick

Der Inhalt dieses Berichts wird zusammen mit den anderen Berichten der 3 weiteren Themenplattformen «Prävention und Früherkennung», «Daten und Register» sowie «Behandlung, Nachsorge und Qualität» in den Oncosuisse «Masterplan 2030» einfließen, welcher aktuell in Bearbeitung ist und Ende Juni 2024 fertiggestellt sein sollte.

Weitere Informationen: info@oncosuisse.ch

Weiterbildungslehrgang Dermatologische Reaktionen in der Onkologiepflege

Veränderungen an Haut, Schleimhaut, Nägeln und Haaren unter medikamentöser Tumortherapie, sowie in Kombination mit Radiotherapie, sind zunehmend, klinisch relevant und fordern einen multidisziplinären Managementansatz. Pflegefachpersonen im Bereich Onkologie, Radioonkologie, Wund- und Stomapflege, Breast Care nehmen hierbei eine Schlüsselrolle ein.

Mit diesem Weiterbildungslehrgang erweitern Sie Ihr Repertoire an fachlicher Expertise, Strategien und Methoden zum wirkungsvollen Management dermatologischer Reaktionen.



Onkologiepflege Schweiz
Soins en Oncologie Suisse
Cure Oncologique Svizzera

Lehrgang 2024

7. – 8. März 2024

17. – 18. April 2024

14. Juni 2024

12. September 2024

Die insgesamt 6 Kurstage werden in hybrider Form durchgeführt. Sie entscheiden, an welchen Tagen Sie online oder in Präsenz (Zürich) teilnehmen.

Programm & Anmeldung:
www.onkologiepflege.ch

FORUM PFLEGE

Prävention und Behandlung von dermatologischen Reaktionen

Toxizitäten bei Therapie mit Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (Antibody Drug Conjugates, ADC) gewinnen bei der Therapie zahlreicher Krebserkrankungen zunehmend an Bedeutung. Die ADC verbinden die Spezifität von Antikörpern mit der Wirkung von Toxinen. Doch obschon ADC sehr gezielt in den Tumorzellen wirken, weist jedes einzelne ADC-Arzneimittel spezifische Toxizitäten auf, die in der Onkologie nicht häufig beschrieben sind. Dieser Artikel bietet einen Überblick über die Nebenwirkungen, insbesondere auch das dermatologische Nebenwirkungsprofil, und zeigt präventive und therapeutische Interventionsstrategien auf.

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC) haben aufgrund ihrer effektiven Wirkungsweise zu erheblichen Fortschritten in der Onkologie geführt. Zahlreiche ADC sind zugelassen und mehr als 100 befinden sich in der klinischen Entwicklung (1, 2). ADC bestehen aus drei Bestandteilen:

- Monoklonaler Antikörper, der gegen ein bestimmtes Tumorantigen gerichtet ist
- Zytostatikum (als Payload oder Warhead bezeichnet)
- Linker, der das Zytostatikum mit dem Antikörper verbindet

Die Antikörper der ADC sind als natürliche Bestandteile des Immunsystems in der Lage, Antigene zu erkennen und an diese zu binden. Antigene sind Strukturen, die sich auf der Oberfläche oder im Inneren einer Zelle befinden. An die Antikörper im ADC wird ein Zytostatikum gekoppelt. Ein ADC funktioniert wie ein trojanisches Pferd: Sobald der Antikörper an die Zielzelle angedockt hat, wird der ADC als Ganzes in die Zelle aufgenommen. Das Zytostatikum wird im Zellinneren vom Linker gelöst, und erst dann beginnt seine Wirkung. In manchen ADC werden Zellgifte verwendet, welche die Mikrotubuli-Polymerisation blockieren und dadurch den programmierten Zelltod einleiten. Die malignen Zellen lösen die zelltoxischen Prozesse über zelleigene, ADC-spaltende oder ADC-abbauende Enzyme selbst aus (Abb. 1).

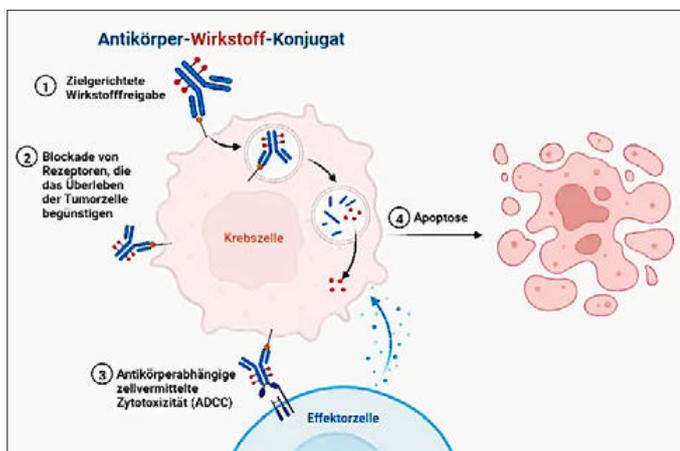


Abb. 1: Wirkung von Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (ADC) (Gelbe Liste, 2023)

ADC wirken sehr präzise, weil die Antikörper spezifisch gegen Antigene gerichtet sind, die auf den Krebszellen vorkommen. Zytostatika können so in definierte Tumorzellen eingeschleust werden. Gesunde

Zellen ohne das spezifische Oberflächenantigen werden weitgehend geschont. So lassen sich systemische Auswirkungen des eingesetzten Zellgifts und damit verbundene Nebenwirkungsrisiken minimieren. Und dennoch, ganz nebenwirkungsfrei sind auch ADC nicht (Tab. 1).

Spezifische ADC-Toxizitäten im Überblick (Johns, Campbell, 2022)	
TAB. 1	
ADC	Spezifische Toxizität
Belantamab mafodotin	Okuläre Toxizität
Brentuximab vedotin	Periphere Neuropathie
Enfortumab vedotin	– Erythematöses, makulopapulöses, bullöses Exanthem – Pruritus
Gemtuzumab ozogamicin	Venöse Verschlusskrankheit
Inotuzumab	Venöse Verschlusskrankheit
Loncastuximab tesirine	Zytopenie
Polatuzumab vedotin	Periphere Neuropathie
Sacituzumab govitecan	– Zytopenie – Diarrhoe
Tisotumab vedotin	– Okuläre Toxizität – Blutungen – Periphere Neuropathie (sensorisch und motorisch)
Trastuzumab-Emtansine (T-DM1)	Linksherzinsuffizienz
Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd)	Interstitielle Lungenerkrankungen

Spezifische ADC-Toxizitäten

Die Nebenwirkungen von ADC können je nach spezifischem Konjugat und individueller Reaktion der Patientinnen und Patienten stark variieren. Augen, Lungen, Haut und Nervensystem sind besonders häufig betroffen. Die Inzidenz von Infusionsreaktionen variiert je nach Konjugat und kann zwischen 10% und 50% liegen; die Symptome umfassen Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Hautausschlag und Atembeschwerden. Im Allgemeinen berichten etwa 50% der Patientinnen und Patienten über Fatigue und Asthenie. Auch die Inzidenz hämatologischer und gastrointestinaler Toxizitäten variiert je nach Konjugat und Dosierung (10-40%).

Dermatologisches Nebenwirkungsprofil

Häufigkeit und Schweregrad der Reaktionen an Haut, Schleimhaut, Haaren und Nägeln können je nach spezifischem ADC und indivi-

dueller Reaktion variieren. Toxizität an Haarfollikeln (Alopezie an Kopfhaut oder Follikulitis an anderen Lokalisationen), Nägeln (Brüchigkeit, Struktur- oder Pigmentveränderungen bis zur Onycholyse) und Mukosa (generalisierte Mukositis, insbesondere oral, genital und okulär) zeigen sich bei vielen ADC. So führt die Behandlung mit Belantamab mafodotin und Tisotumab vedotin sehr häufig zu Konjunktivitis, Keratitis sicca sowie verringertem und verschwommenem Sehen. Bei der Anwendung von Enfortumab vedotin als Monotherapie leiden etwa 55 % der Patientinnen und Patienten innerhalb des ersten Behandlungszyklus an dermatologischen Reak-

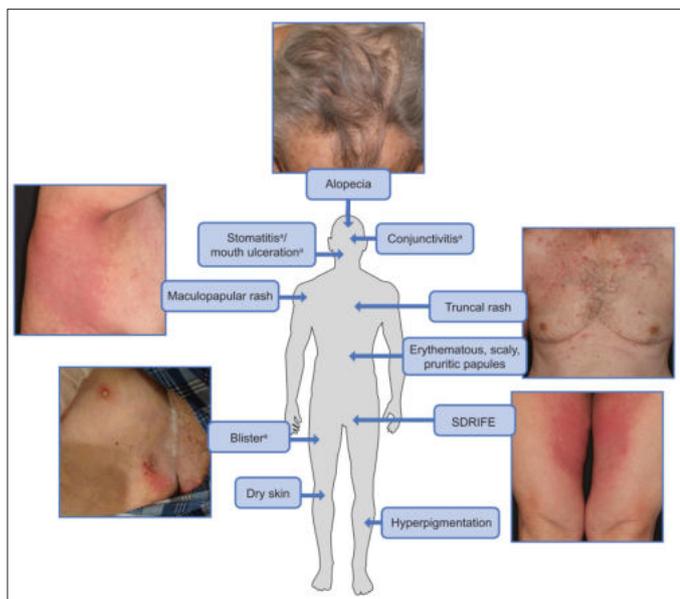


Abb. 2: Dermatologische Reaktionen assoziiert mit Enfortumab vedotin (Lacouture et al., 2022)

tionen (Abb. 2). Die häufigsten Manifestationen sind makulopapulöses Exanthem (44%) und Pruritus (33%). Von einem Schweregrad ≥ 3 sind etwa 14,5% der Patientinnen und Patienten betroffen; die Symptome sind makulopapulöses oder erythematöses Exanthem, symmetrisches intertriginöses und flexurales Exanthem, bullöse oder exfoliative Dermatitis und palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom (4). Alopezie zeigt sich bei $>45\%$ der Behandelten (5/6). Unter Belantamab mafodotin und Tisotumab vedotin zeigt sich insbesondere die okuläre und mukosale Toxizität (5).

Präventive Strategien und Empfehlungen zur Basispflege

Es ist wichtig, dermatologische Reaktionen möglichst früh zu erkennen. Daher sollen Patientinnen und Patienten ab Behandlungsbeginn und während dem gesamten Therapieverlauf engmaschig und regelmässig auf dermatologische Nebenwirkungen überwacht werden (5). Eine frühzeitige Erfassung von Veränderungen kann den Bedarf an Notfallinterventionen deutlich verringern, das Risiko für Dosisreduktionen oder Therapieabbrüche reduzieren und die Lebensqualität verbessern. Die Patientinnen und Patienten müssen informiert werden über mögliche Symptome, Basispflege-Interventionen und «Red Flags» für die Kontaktaufnahme mit dem Behandlungsteam (Tab. 2).

Allen Patientinnen und Patienten wird ab Behandlungsbeginn eine konsequente, alkohol- und parfümfreie, hydratisierende oder rückfettende Hautpflege dem Hautzustand entsprechend (Hydro- oder Lipolotionen) empfohlen. Unter Therapien mit Enfortumab vedotin

TAB. 2	Red Flags für dermatologische Reaktionen inklusive Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
	• Verstärktes Krankheitsempfinden
	• Fieber $> 38^{\circ}\text{C}$
	• Mukosale Reaktionen: Okulär (Konjunktivitis), oral oder genital
	• Dermatodynie: Hautschmerzen, Brennen, Parästhesie, Dysästhesie

TAB. 3	Basispflege unter ADC (Lacouture et al., 2022)
	• Initiale klinische Beurteilung des Hautzustands und Erfassung individueller Risikofaktoren sowie Monitoring während des gesamten Behandlungsprozesses
	• Frühzeitige Patientenedukation zu möglichen Symptomen, spezifischer Basispflege und Red Flags (Kontaktaufnahme mit dem Behandlungsteam)

Hygiene / Anwendung von Pflegeprodukten	
	• Hautreinigung mit milden, seifenfreien, möglichst pH-neutralen Waschlotionen und Waschsyndets (z.B. Lubex®, Der-med®, Procutol®) oder Reinigungsölen (z.B. Remederm® Ölbad, La Roche-Posay Lipikar® Syndet)
	• CAVE: Von der Anwendung von Mizellen-Reinigungsfluiden oder ähnlichen Reinigungsprodukten sowie reinem Wasser im Gesichtsbereich wird abgeraten, da dies zu zusätzlichen Hautirritationen führen kann. Die Haut benötigt bis zu 2 Std., um den physiologischen pH-Wert (5,6-5,9) wieder zu erreichen.
	• Vorsichtiges Abtrocknen der Haut nach der Ganzkörperwäsche
	• Konsequente alkohol- und parfümfreie, hydratisierende oder rückfettende Hautpflege dem Hautzustand entsprechend (Hydro- oder Lipolotionen)
	• Bei Therapie mit Enfortumab vedotin: intertriginöse Regionen mit zinkhaltigen, hautbarriereschützenden Lotionen oder Cremes behandeln (z.B. Zincream® Medinova, Cicalfat® Creme)
	• Bei Therapie mit Belantamab mafodotin oder Tisotumab vedotin: ab Behandlungsbeginn Verzicht auf das Tragen von Kontaktlinsen und Anwendung von konservierungstofffreien Tränenersatzprodukten mindestens 4x täglich
Prävention	
	• Vermeidung von UV-Strahlung, Hautschutz durch lichtundurchlässige Kleidung und Anwendung eines wirksamen Sonnenschutzproduktes (UVA-UVB-Breitbandfilter SPF 50)

wird zudem empfohlen, die intertriginösen Hautbereiche wie Achselhöhlen oder Leistenregion mit einer zinkhaltigen Feuchtigkeitscreme zu schützen. Die Belastung der Haut mit UV-Strahlung sollte während der ganzen Behandlung vermieden werden mittels Hautschutz durch lichtundurchlässige Kleidung und die Anwendung eines wirksamen Sonnenschutzproduktes (UVA-UVB-Breitbandfilter SPF 50). Ansonsten gelten die gleichen präventiven Interventionen wie bei anderen Onkologika-Therapien. Es werden milde, seifenfreie, möglichst pH-neutrale Waschlotionen oder Reinigungsöle empfohlen. Nach dem Baden oder Duschen sollte die Haut vorsichtig abgetrocknet werden, um Reizungen zu vermeiden (Tab. 3). Da bei den ADC Belantamab mafodotin und Tisotumab vedotin eine okuläre Toxizität erwartet wird, empfiehlt man den Patientinnen und Patienten, ab Behandlungsbeginn mindestens 4x täglich konservierungstofffreie Tränenersatzprodukte anzuwenden und auf das Tragen von Kontaktlinsen zu verzichten.

Die Broschüre der Onkologiepflege Schweiz zur Prävention von Veränderungen an Haut, Schleimhaut, Haaren und Nägeln bietet dazu eine gute Unterstützung (auf Deutsch, Französisch und Italienisch kostenlos zum Download verfügbar unter www.onkologiepflege.ch).

Therapeutische Interventionsstrategien

Die Behandlung ADC-assoziiertes dermatologischer Reaktionen erfordert eine individuelle Herangehensweise, abhängig vom Schweregrad. Situativ kann eine Dosisreduktion oder Therapiepause erforderlich sein. Bei milden Hautreaktionen ist die Behandlung mit topischen Kortikosteroiden oder juckreizlindernden Dermatika in

der Regel ausreichend, wobei die Empfehlungen zur Basispflege bis zu einem Schweregrad 2 fortgesetzt werden sollen. Bei schwerwiegenderen Reaktionen kann eine systemische Behandlung mit oralen oder intravenösen Steroiden indiziert sein, um die Entzündung zu kontrollieren. Antihistaminika und kühlende Dermatika können zur Symptomlinderung beitragen. Dabei ist die frühzeitige multiprofessionelle und multidisziplinäre Herangehensweise entscheidend, wie der Einbezug von Fachpersonen der Dermatologie ab einem Schweregrad 2 (Tab. 4).

Mukosale Toxizitäten und Veränderungen an den Haaren und Nägeln werden symptomatisch angegangen, wobei die gleichen Interventionen gelten wie bei anderen Onkologika-Therapien. Die Empfehlungen der Onkologiepflege Schweiz «Dermatologische Reaktionen unter medikamentöser Tumortherapie. Prävention und Interventionen» bietet dazu einen umfassenden Überblick.

Fazit

Werden Dermatotoxizitäten assoziiert mit ADC nicht frühzeitig und adäquat behandelt, können sie weitreichende Auswirkungen haben. Sie gefährden die Therapieadhärenz, die Durchführung der wirksamen Antitumortherapie, die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten und erhöhen die Behandlungskosten. Eine systematische, gemeinsame Herangehensweise innerhalb des interprofessionellen und interdisziplinären Behandlungsteams hat einen positiven Einfluss auf Betreuungsqualität, Patientenzufriedenheit und Kosteneffizienz und sollte daher zwingend angestrebt werden. Die Herausforderungen an das gesamte onkologische Behandlungsteam sind umfassend und bedingen eine sorgfältige Absprache untereinander und ein proaktives Vorgehen.

Erstpublikation in der Zeitschrift Onkologiepflege 2023/4

Cornelia Kern Fürer

Dipl. Pflegefachperson HF/BScN, MAS
 HöFa I Onkologische Pflege
 Pflegeexpertin Onkologie, Spital Grabs
 Co-Leitung Weiterbildungen, Onkologiepflege Schweiz
 Fachdozentin an diversen Bildungsinstitutionen
 7000 Chur

Literatur:

- Zhu Y, Liu K, Wang K, Zhu H. Treatment-related adverse events of antibody-drug conjugates in clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *Cancer*. 2023 Jan 15;129(2):283-295. doi: 10.1002/cncr.34507. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36408673; PMCID: PMC10099922.
- Johns AC, Campbell MT. Toxicities From Antibody-Drug Conjugates. *Cancer J*. 2022 Nov-Dec 01;28(6):469-478. doi: 10.1097/PPO.0000000000000626. PMID: 36383910.
- Donaghy H. Effects of antibody, drug and linker on the preclinical and clinical toxicities of antibody-drug conjugates. *MAbs*. 2016 May-Jun;8(4):659-71. doi: 10.1080/19420862.2016.1156829. Epub 2016 Apr 5. PMID: 27045800; PMCID: PMC4966843.
- Seagen and Astellas Pharma US Inc. Padcev (enfortumab vedotinejfv) for injection [prescribing information]. 2021. Available at https://astellas.us/docs/PADCEV_label.pdf. Accessed July 13, 2021.
- Lacouture ME, Patel AB, Rosenberg JE, et al. Management of dermatologic events associated with the nectin-4-directed antibody-drug conjugate enfortumab vedotin. *Oncologist*. 2022;27:e223-e232.
- Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384:1125-1135
- Gelbe Liste (2023) Antikörper Wirkstoff Konjugate. <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffgruppen/antikoerper-wirkstoff-konjugate>

TAB. 4 Dermatologische Nebenwirkungen unter ADC – Interventionen nach Schweregrad (Lacouture et al., 2022)		
Schweregrad	Beschreibung	Interventionen
1	< 10% der Körperoberfläche betroffen, mit / ohne Begleitbeschwerden wie Erythem, Hautempfindlichkeit oder Pruritus, asymptomatisch	<ul style="list-style-type: none"> – Reassessment – Weiterführen der Basispflege – Behandlung bei Pruritus <ul style="list-style-type: none"> • Lokale Feuchtigkeitspflege (ggf. Lotion im Kühlschrank aufbewahren) • Lokale Kälteapplikation und kühlende Umschläge • Feuchte Umschläge oder kalte Waschungen mit abgekochtem, erkaltetem Wasser oder Schwarztee oder synthetischen Gerbstoffen (z.B. Tannosynt® flüssig) • Umschläge mit tiefgekühltem, feuchtem Waschlappen oder Coldpack • Mentol und polidocanolhaltige Lotion (Excipial® Pruri Lotion, Optiderm® Lotion) • Topische Kortikosteroide Stärkeklasse I-II (Emovate Crème®) • Hydrolotionen mit 1% Prednisolon als (Formula magistralis) • Ggf. topische Antihistaminika (z. B. Fenistil® -Gel) oder orale nicht-sedierende Antihistaminika (z.B. Aerius®, Bilaxten®)
2	10-30% der Körperoberfläche betroffen, mit / ohne Erythem, Hautempfindlichkeit oder Pruritus; psychosoziale Auswirkungen; Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens	<ul style="list-style-type: none"> – Reassessment – Weiterführen der Basispflege – Dosisreduktion oder Therapiepause für 1 Woche – Topische Kortikosteroide Stärkeklasse III (z.B. Elocom® Lösung / Salbe, Cutivate® Salbe, Betnovate® Crème) – Orale nicht-sedierende Antihistaminika (z.B. Aerius®, Bilaxten®) – Orale sedierende Antihistaminika (z.B. Atarax®, Cetirizin®) zur Nacht bei Schlaflosigkeit aufgrund des Pruritus – Einbezug Dermatologie
3	>30% der Körperoberfläche betroffen, mit / ohne Pruritus oder Schmerzen und Beeinträchtigung in der Selbstversorgung verbunden	<ul style="list-style-type: none"> – Reassessment – Weiterführen der Basispflege – ggf. Therapieabbruch – Topische Kortikosteroid-Crème Stärkeklasse IV (z.B. Dermovate® Crème / Lösung) und intravenöse Kortikosteroide (Prednison 0,5 mg/kgKG/Tag für 14 Tage), bis wieder Grad 0–1 erreicht ist – Bei grossflächigen oder exfoliativen Hautveränderungen ist eine dermatologische Beurteilung indiziert (ggf. Biopsie / Histologie). – Bei Verdacht auf Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse rasch intravenöse Immunglobulintherapie – Sedierende Antihistaminika (z. B. Atarax®, Cetirizin®)
4	Jegliche prozentuale Beteiligung der Körperoberfläche, mit / ohne Pruritus oder Schmerzen und Beeinträchtigung der Selbstversorgung verbunden mit Infektionen oder anderen Komplikationen (extensive Superinfektion mit Indikation einer intravenösen Antibiotikatherapie; Bildung von Exfoliation oder Blasen, lebensbedrohliche Verläufe)	<ul style="list-style-type: none"> – Intravenöse Kortikosteroide (Prednison 0,5-1,0 mg/kgKG/Tag) – Bei Blasenbildung Beginn einer Verbrennungstherapie – Therapieabbruch

Chronisch lymphatische Leukämie (CLL)

Ein Jahr Erstlinientherapie bei CLL für eine Aussicht auf mehr als 5 Jahre Therapiefreiheit (1)

Der BCL2-Inhibitor Venclyxto® (Venetoclax) ist seit dem 16. November 2023 in der Schweiz als Erstlinientherapie bei chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) zugelassen (2). Dies basiert auf den Ergebnissen der CLL14-Studie, dessen 6-Jahresdaten am 9. Juni 2023 am European Hematology Association Congress in Frankfurt vorgestellt wurden (1). Die Daten geben den CLL-Patient:innen Aussicht auf mehr als 5 Jahre Therapiefreiheit nach weniger als einem Jahr der kombinierten Behandlung mit Venclyxto® und Obinutuzumab (1, 2).

Die Kombination von Chlorambucil (Cib)+ Obinutuzumab (Obi) galt als Standard of Care in der Erstlinienbehandlung bei CLL, doch auch der BCL2-Hemmer Venclyxto® (Ven) zeigte in der Vergangenheit in zweiter Linie nach mindestens einer Vorbehandlung gute Wirksamkeit (3, 4). In der randomisierten, multizentrischen, offenen Phase-III-Studie CLL14 wurde die Erstlinien-Behandlung mit Ven+ Obi im Vergleich zu Cib+ Obi über einen festen Zeitraum bei Patient:innen mit zuvor unbehandelter CLL und zusätzlichen Komorbiditäten getestet. Ven+ Obi zeigte dabei einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) (5). Nun liegen aktualisierte Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten aus der laufenden Nachbeobachtung der CLL14-Studie vor, wobei zu diesem Zeitpunkt alle Patient:innen das Studienmedikament seit ≥ 5 Jahren nicht mehr erhalten haben (1).

Bleibend hohe PFS-Raten unter Venclyxto®

Insgesamt wurden 432 Patient:innen mit zuvor unbehandelter CLL und zusätzlichen Komorbiditäten in die CLL14-Studie eingeschlossen, wobei die Studienteilnehmenden nach 1:1 Randomisierung entweder 12 Zyklen Ven mit 6 Zyklen Obi (Ven-Obi, n=216), oder 12 Zyklen Cib mit 6 Zyklen Obi (Cib-Obi, n=216) erhielten (1). Die mediane Nachbeobachtungszeit in der aktualisierten Follow-Up-Studie betrug 76,4 Monate (Interquartilsbereich 52,5-80,5) (1). In der Nachbeobachtung blieb das mediane PFS im Ven-Obi-Arm mit 76,2 Monaten überlegen im Vergleich zu 36,4 Monaten im Cib-Obi-Arm (HR = 0,40; 95% KI (0,31-0,52), p<0,0001). Die geschätzte PFS-Rate nach Einschätzung der Prüfer lag 6 Jahre nach der Randomisierung bei 53,1 % in der Ven-Obi-Gruppe und bei 21,7 % im Cib-Obi-Arm (1).

Mit Venclyxto® zur langanhaltenden Therapiefreiheit

In der Ven-Obi-Gruppe kam es bei 67 Patient:innen zu einem Fortschreiten der Krankheit (PD) und zu 39 Zweitlinienbehandlungen, während in der Cib-Obi-Gruppe 141 PD-Fälle auftraten. 103 dieser

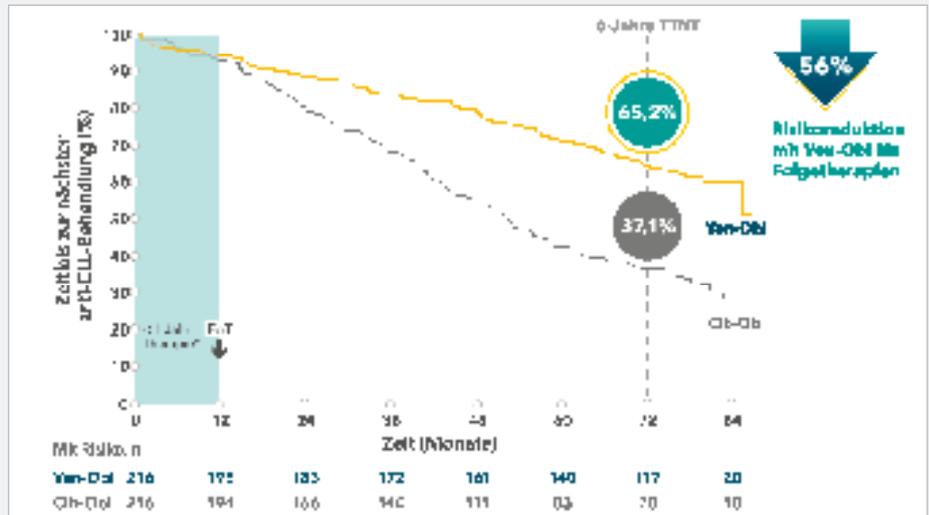


Abb. 1: Zeit bis zur nächsten anti-CLL-Behandlung (TTNT) 5 Jahre nach Therapieende (EoT) unter Venclyxto®+ Obinutuzumab (Ven-Obi; gelb) und Chlorambucil + Obinutuzumab (Cib-Obi; grau). * 336 Tage in der Erstlinientherapie mit Ven-Obi (2). Adaptiert nach Al Sawaf O. et al, 2023 (1). HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall

Betroffenen nahmen eine Zweitlinienbehandlung in Anspruch (1). 5 Jahre nach Abschluss der Erstlinientherapie benötigten 65,2% der Patient:innen unter Ven-Obi und 37,1% der Patient:innen unter Cib-Obi noch keine nachfolgende, anti-leukämische Behandlung (TTNT; HR = 0,44; 95% KI (0,33-0,58), p<0,0001; Abbildung 1) (1). Eine Zweitlinientherapie mit einer Ven-basierten Behandlung fand bei 17,9% der Patient:innen nach Ven-Obi und bei 14,6% nach Cib-Obi statt (1).

Hohe Überlebensraten auch ≥ 5 Jahre nach Therapieende

Die 6-Jahres-Gesamtüberlebensrate betrug 78,7% nach der Ven-Obi-Therapie und 69,2% nach Cib-Obi-Behandlung (HR = 0,69; 95% KI (0,48-1,01), p=0,052), wobei 48 Todesfälle im Ven-Obi-Arm und 70 im Cib-Obi-Arm verzeichnet wurden (1). Sekundär primäre Malignitäten wurden bei 30 Patient:innen im Ven-Obi und 18 im Cib-Obi-Arm gemeldet. Der Unterschied in der kumulativen Inzidenzrate an primär sekundären Malignitäten war zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht signifikant. In bisherigen Studien wurden keine Unterschiede in der Verträglichkeit der beiden Behandlungsregimes gezeigt und auch nach 6 Jahren Nachverfolgung traten keine neuen Sicherheitssignale auf (1, 5). Die häufigsten auftretenden Nebenwirkungen (≥ 20 %, alle Grade) bei Patient:innen, die mit Ven in der Kombinationsstudie mit Obi behandelt wurden, waren Neutropenie, Durchfall und Thrombozytopenie (1, 2).

www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies). Ann Oncol, 2016. 27(suppl 5): p. v143-v144.

Literatur:
 1. Al-Sawaf, O., et al., Venetoclax-Obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 6-year results of the randomized CLL14 study. Abstract S145 (Oral). European Hematology Association Congress 2023, June 8-11 Frankfurt, Germany.
 2. Aktuelle Fachinformation Venclyxto®. www.swissmedicinfo.ch.
 3. Eichhorst, B., et al., appendix 6: Chronic lymphocytic leukaemia: eUpdate published online September 2016 (http://

4. Fischer, K., et al., Venetoclax and obinutuzumab in chronic lymphocytic leukemia. Blood, 2017. 129(19): p. 2702-2705.
 5. Fischer, K., et al., Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. N Engl J Med, 2019. 380(23): p. 2225-2236.
 6. Spezialitätenliste Venclyxto®. Bundesamt für Gesundheit. www.spezialitaetenliste.ch. Stand der Information: 06.07.2023.

Fazit

Insgesamt bestätigen die aktualisierten Daten einen langfristigen PFS-Vorteil der Ven-Obi-Behandlung im Vergleich zu Cib-Obi (1). Zudem war bei etwa 65 % der mit Ven-Obi behandelten Patient:innen auch ≥ 5 Jahre nach der Therapie noch keine Zweitlinienbehandlung nötig, was die langfristige Wirkung des Ven-Obi-Erstlinien-Therapieprogrammes unterstreicht und Patient:innen wertvolle therapiefreie Zeit ermöglicht (1).

Die Kurzfachinformationen von VENCLYXTO® finden Sie auf Umschlagseite 2.

Dieser Beitrag entstand mit finanzieller Unterstützung der AbbVie AG.

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

Anwendungsbereiche von VENCLYXTO®

VENCLYXTO® in Kombination mit Obinutuzumab ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit bisher unbehandelter chronisch lymphatischer Leukämie (CLL) und zusätzlichen Komorbiditäten (2). VENCLYXTO® ist in Kombination mit Rituximab bei CLL-Patient:innen nach mindestens einer Vortherapie zugelassen und wird von den Krankenkassen vergütet (2, 6). VENCLYXTO® wird zudem als Monotherapie für CLL-Patient:innen mit einer del(17p)- oder TP53-Mutation nach Therapieversagen unter einem Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs angewendet. Auch steht VENCLYXTO® in Kombination mit Azacitidin, Decitabin oder niedrig dosiertem Cytarabin bei erwachsenen Patient:innen mit neu diagnostizierter akuter myeloischer Leukämie (AML), für die eine intensive Chemotherapie nicht infrage kommt, zur Verfügung (2).

+ Weitere Information:

AbbVie AG
 Alte Steinhäuserstrasse 14
 Cham

CH-VNCLY-230068 12/2023

Fortgeschrittenes hormonsensitives Prostatakarzinom

Anhaltende Testosteronsenkung ohne Injektionen

Seit dem 1. Januar 2024 ist der orale GnRH-Antagonist Orgovyx® (Relugolix) in der Schweiz für die Behandlung von Erwachsenen mit fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom kassenzulässig (1, 2). Somit haben Betroffene erstmals Zugang zu einer oralen Androgendeprivationstherapie (ADT), welche eine schnelle und anhaltende Testosteronsuppression ohne initialen Testosteronanstieg sowie ein gutes Sicherheitsprofil verspricht (1, 3).

Bisher stehen zur ADT bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom lediglich Injektionen zur Verfügung (3, 4). Häufig werden GnRH-Agonisten wie Leuprorelin eingesetzt, welche allerdings einen initialen Testosteronschub verursachen (3, 5). Orgovyx® (Relugolix) bietet erstmals ein orale ADT-Option in diesem Setting und führt als GnRH-Antagonist zu einer schnellen Testosteronsuppression ohne initialen Schub (1, 3). Die Einleitung der Behandlung erfolgt mit einer Aufsättigungsdosis von 360 mg (3 Tabletten) am ersten Tag, gefolgt von einer Dosis von 120 mg/Tag (1 Tablette/Tag) mit individuellem, aber konsistentem Einnahmezeitpunkt (1).

Schnelle und anhaltende Testosteronsuppression

In der Phase-3-Studie HERO wurden Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom 2:1 randomisiert und für 48 Wochen entweder mit Orgovyx® (120 mg oral, einmal täglich; N = 622) oder Leuprorelin (Injektionen alle drei Monate; N = 308) behandelt (3). Als primärer Endpunkt galt die anhaltende Unterdrückung von Testosteron auf Kastrationsniveau (<50 ng/dl) über 48 Wochen. Unter Orgovyx® behielten 96,7 % (95 % Konfidenzintervall (KI): 94,9 – 97,9) der Patienten die Kastration über 48 Wochen bei, verglichen mit 88,8 % (95 % KI: 84,6 – 91,8) der Patienten unter Leuprorelin (3). In der Orgovyx®-Gruppe kam es zu keinem initialen Anstieg

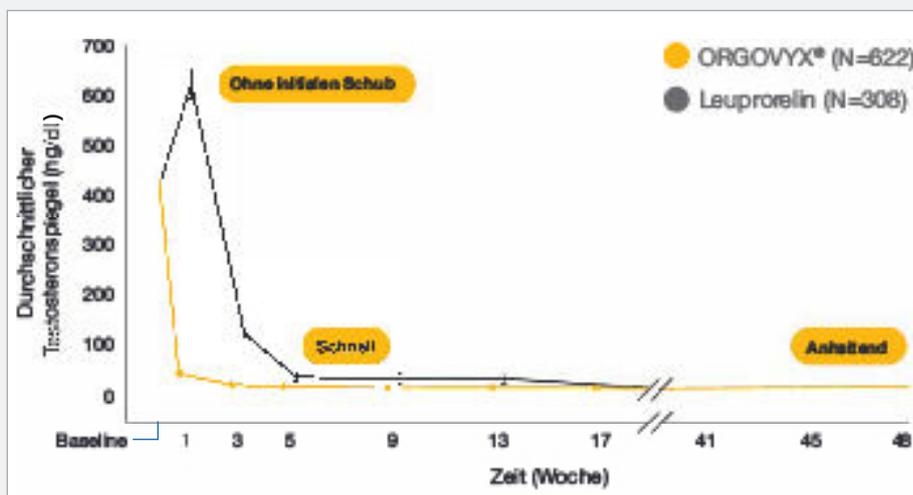


Abb. 1: Mittlere Serum-Testosteronspiegel der Patienten von Studienbeginn bis Woche 48. Im Vergleich zu Leuprorelin (schwarz) wurde unter Orgovyx® (gelb) kein initialer Testosteronschub verzeichnet und es kam zu einer schnellen, anhaltenden Senkung der Testosteronspiegel unter das Kastrationsniveau von 50 ng/dl. Adaptiert nach Shore et al. 2020 (3).

GnRH = Gonadotropin-Releasing-Hormon

des Serum-Testosterons und bis Tag 4 erreichten 56 % der Patienten den Kastrationslevel von <50 ng/dl im Vergleich zu 0 % unter Leuprorelin ($p < 0,001$). Am Tag 4 betrug der mittlere Testosteronspiegel 38 ng/dl unter Orgovyx® im Vergleich zu 625 ng/dl unter Leuprorelin (Abb. 1) (1, 3).

Schnelle Wiederherstellung des Testosteronspiegels nach Absetzen

In einer Untergruppe von 184 Patienten wurde die Testosteronwiederherstellung nach Absetzen der Orgovyx®- vs. der Leuprorelin-Therapie verfolgt (3). Während Patienten unter Orgovyx® 90 Tage nach Absetzen einen mittleren Testosteronwert von 288,4 ng/dl vorwiesen, betrug dieser 58,6 ng/dl in der Leuprorelin-Gruppe (3).

Sicherheit vergleichbar mit anderen Therapien

In der HERO-Studie war die Gesamtinzidenz unerwünschter Ereignisse in den Orgovyx®- und Leuprorelin-Behandlungsgruppen ähnlich

(92,9 % vs. 93,5 %) (3). Zu den am häufigsten beobachteten unerwünschten Wirkungen zählten Hitzewallungen, Ermüdung, Obstipation, Diarrhoe, Arthralgie und Hypertonie (3).

Fazit

Zusammenfassend ist die neuzugelassene Therapie mit Orgovyx® durch ihre schnelle, anhaltende Unterdrückung des Testosteronspiegels bei fortgeschrittenem hormonsensitivem Prostatakarzinom einer Behandlung mit Leuprorelin überlegen (3). Zudem kommt es unter Orgovyx® zu keinem initialen Testosteronanstieg (1, 3) und durch die orale Verabreichung können Reaktionen an der Injektionsstelle, Fehler bei der Injektionsvorbereitung sowie Injektionsphobie umgangen werden. Die Orgovyx®-Therapie zeigt ein ähnliches Sicherheitsprofil verglichen mit Leuprorelin und kann aufgrund schneller Wiederherstellung des Testosteronspiegels nach Absetzen leichter unter- oder abgebrochen werden (3).

Literatur:

1. Aktuelle Fachinformation ORGOVYX®, verfügbar unter: www.swissmedicinfo.ch. Aktueller Stand.
2. Spezialitätenliste Orgovyx®. Bundesamt für Gesundheit (BAG). www.spezialitaetenliste.ch, letzter Zugriff: 5.1.2024.
3. Shore, N.D., et al., Oral Relugolix for Androgen-Deprivation Therapy in Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2020. 382(23): p. 2187-2196.
4. Van Poppel, H. and L. Klotz, Gonadotropin-releasing hormone: an update review of the antagonists versus agonists. *Int J Urol*, 2012. 19(7): p. 594-601.
5. Oh, W.K., et al., Does oral antiandrogen use before leuteinizing hormone-releasing hormone therapy in patients with metastatic prostate cancer prevent clinical consequences of a testosterone flare? *Urology*, 2010. 75(3): p. 642-647.

+ Weitere Information:

Accord Healthcare AG

Wuhrmattstr. 23
CH-4103 Bottmingen
Schweiz

Die Kurzfachinformationen von ORGOVYX® finden Sie auf Umschlagseite 4.

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

GESCHÄFTSLEITUNG

Kurt Zobrist

CHEFREDAKTION VERLAG:

Thomas H. Becker

CHEFREDAKTOR «info@ONCO-SUISSE»:

Prof. Dr. med. Roger von Moos

REDAKTION:

lic. phil. Christoph Sulser
Daliah Kremer
Susanne Dedecke
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

BERATUNG & VERKAUF

Sabine Hugli-Fürst

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 2023:

verbreitete Auflage: 2249

Abo/Pflichtabo: 1431

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

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



Prof. Dr. med.
Richard Cathomas



Prof. Dr. med. A.
Curioni-Fontecedro



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 Eyhmüller, 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

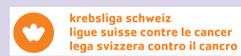
MITHERAUSGEBER:



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. Ulrich Wagner**



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



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@oncureha.ch
/ Co-Präsidenten: **Med. pract. Peter Lermen/ PD Dr. Florian Strasser**



Schweizerische Gesellschaft für Psychoonkologie / Société Suisse de
Psycho-Oncologie. SGPO Geschäftsstelle: **Dr. phil. Sandra Sieber**



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

ORGOVYX®

One & Only
oral ADT*

*ADT: Androgen Deprivation Therapy



Bei fortgeschrittenem
hormonsensitivem
Prostatakarzinom **1,2

Schnelle, anhaltende Unterdrückung von Testosteron ohne initialen Schub.³



ORGovyx®
(Relugolix) 120 mg
Filmtabletten

1) Fragkoulis C, et al. Arab J Urol. 2021;19(4):460-463. | 2) Fachinformation Orgovyx 120 mg Filmtabletten Stand 07/2023. | 3) Shore ND, et al. N Engl J Med. 2020;382(4):2187-2196. | **bei Erwachsenen

Orgovyx® Filmtabletten

Z: Wirkstoff: Relugolix; Filmtabletten zu 120 mg. **I:** Fortgeschrittenes, hormonsensitives Prostatakarzinom. **D:** >18 J.: Aufsattdosis 1. Tag: 360 mg, anschl. 120 mg 1x/tgl. **KI:** Überempfindlichkeit. **IA:** Orale P-gp-Inhibitoren wie bestimmte Antinfektiva (z.B. Azithromycin, Erythromycin, Clarithromycin, Gentamicin, Tetracyclin), Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol), Antihypertensiva (z.B. Carvedilol, Verapamil), Antiarrhythmika (z.B. Amiodaron, Dronedaron, Propafenon, Chinidin), Arzneimittel gegen Angina pectoris (z.B. Ranolazin), Ciclosporin, Proteaseinhibitoren des humanen Immundefizienzvirus (HIV) oder des Hepatitis-C-Virus (HCV) (z.B. Ritonavir, Telaprevir). Kombinierte P-gp- und starke CYP3A-Induktoren, z.B. Apalutamid, bestimmte Antikonvulsiva (z.B. Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital), Antinfektiva (z.B. Rifampicin, Rifabutin), Johanniskraut (Hypericum perforatum), HIV- oder HCV-Proteaseinhibitoren (z.B. Ritonavir) und nicht nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z.B. Efavirenz). Vorsicht bei Arzneimitteln, die bekanntermassen das QT-Intervall verlängern oder Torsade de Pointes auslösen können. **UAW:** Sehr häufig: Hitzevallungen (54%), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (28%), Ermüdung (26%), Diarrhoe und Obstipation (jeweils 12%).

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Fachinformation Orgovyx® auf www.swissmedicinfo.ch.

Swissmedic Liste B.

Ausführliche Informationen siehe www.swissmedicinfo.ch
Accord Healthcare AG, 4103 Bottmingen.
Stand: 07/2023



Für mehr Informationen

besuchen Sie uns auf www.accord-healthcare.ch
oder senden Sie uns eine E-Mail an info_ch@accord-healthcare.com