



Highlights vom ASCO, ausgesucht von Schweizer Experten

Swiss Post ASCO 2018 – Teil 2

Bereits zum 12. Mal fand am 27. Juni der Swiss PostASCO statt. Diesmal nicht in Bern, sondern in Zürich im Rahmen des SOHC, des ersten Schweizer Kongresses für Onkologie und Hämatologie. Wie die Jahre zuvor informierten und kommentierten Schweizer Spezialisten ihre Kollegen in kurzen Präsentationen über die wichtigsten am ASCO vorgestellten Studien und Neuigkeiten. Prof. Dr. med. Vivianne Hess, die Vize-Präsidentin der SAKK, moderierte zusammen mit dem Präsidenten der SAKK, Prof. Dr. med. Roger von Moos die Veranstaltung.



Prof. V. Hess



Prof. R. von Moos

Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts Pankreaskarzinom



Prof. B. Pestalozzi

PRODIGE 24/CCTG PA.6-Studie (abstr. LBA4001): Adjuvante CT

Adjuvante CT mit mFOLFIRINOX (modifiziertes FOLFIRINOX-Regime, d.h. ohne eine i.v. Bolusgabe von 5-FU und damit besser verträglich) führte bei resezierten Patienten mit Pankreaskarzinom zu einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) im Vergleich zu Gemcitabin (HR=0.58 mit 21.6 vs. 12.8 Monate). Nach 3 Jahren waren 39.7% der mit mFOLFIRINOX therapierten Patienten krankheitsfrei vs. 21.4% im Gemcitabin-Arm. Das Metastasen-freie Überleben betrug 30.4 vs. 17.7 Monate und OS 54.4 vs. 35 Monate (HR=0.64, p=0.003) jeweils zugunsten von mFOLFIRINOX und dies in allen Subgruppen.

Fazit des Referenten Prof. Dr. med. Bernhard Pestalozzi, Zürich
Obwohl mFOLFIRINOX mit mehr, aber handhabbaren Nebenwirkungen verbunden ist, sollte es für Patienten mit resezierbarem Pankreaskarzinom und gutem Allgemeinzustand als neuer adjuvanter Therapiestandart angesehen werden (zumindest in der westlichen Hemisphäre).

PREOPANC (abstr. LBA4002): Neoadjuvante RCT verbessert Prognose

Die R0-Resektionsrate betrug bei Patienten mit resezierbarem Pankreaskarzinom nach neoadjuvanter RCT 63% vs. 31% für unmittelbare Chirurgie. Diese Tendenz zeigte sich auch im medianen DFS mit 9.9 vs. 7.9 Monate zugunsten des Studienarms mit neoadjuvanter RCT (HR 0.71, p=0.023). Durch die neoadjuvante RCT wurde die 2-Jahres-Überlebensrate von 30% auf 42% gesteigert. Das OS lag nach 2 Jahren im neoadjuvanten RCT-Arm bei 17.1 Monaten, ohne eine solche bei 13.7 Monaten. Bei den Patienten, die erfolgreich operiert werden konnten, stieg sie sogar von 16.8 Monate auf 42.1 Monate. Die Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs wurde von 7.9 Monate auf 9.9 Monate verlängert.

PRODIGE 35-PANOPTIMOX-Studie (abstr. 4000): Erhaltungstherapie mit FU/LV ohne Wirksamkeitsverlust

Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom können nach erfolgreicher Induktionstherapie mit FOLFIRINOX und Auftreten von Neurotoxizität ohne Wirkungsverlust (PFS, OS) mit einer LV5FU2-Erhaltungstherapie (Absetzen von Oxaliplatin und Irinotecan) behandelt werden. Bei Krankheitsprogression kann erneut zu FOLFIRINOX gewechselt werden.

Fazit des Referenten: Ist Folfirinnox toxisch, so können Oxaliplatin und Irinotecan abgesetzt werden und mit Erhaltungstherapie fortgeführt werden. Bei Rezidiv kann Folfirinnox wieder eingeführt werden ohne den Therapiebenefit zu verkleinern.

Hepatozelluläre Karzinome

REACH-2 (abstr. 4003): Ramucirumab Therapieoption für die Zweitlinie

Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) und AFP ≥ 400 ng/mL, die unter Sorafenib refraktär waren oder ein Rezidiv entwickelten, zeigten unter Ramucirumab gegenüber Placebo einen moderaten aber signifikanten Überlebensvorteil (8.5 vs. 7.3 Monate; HR 0.71). Die 12 Monats-Überlebensrate betrug 36.8 vs. 30.3% und die 18 Monats Überlebensrate 24.5 vs. 11.3 Monate. Die HR für medianes PFS betrug 0.452 mit jedoch nur 2.8 Monaten für Ramucirumab und 1.6 Monate für Placebo.

Fazit des Referenten: Ramucirumab ist in der Zweitlinie eine Option

CELESTIAL-Studie (abstr. 4019): Cabozantinib in der Zweitlinie

Cabozantinib zeigte gegenüber Placebo einen Therapiebenefit für Patienten mit fortgeschrittenem HCC nach Ersttherapie mit Sorafenib. Das OS konnte um 24% verlängert werden (10.2 vs. 8.0 Monate) und das PFS um 56% (5.2 vs. 1.9 Monate). Die ORR lag bei 4% für Cabozantinib vs. 0.4% für Placebo.

Fazit des Referenten: Cabozantinib ist eine Option für die Zweitlinie, ebenso wie Regorafenib

KEYNOTE-224 (abstr. 4020): Pembrolizumab und Nivolumab Optionen für die Zweitlinie

Auch in späteren Therapielinien zeigte Pembrolizumab Wirksamkeit (OSS 8%) bei mHCC. Hierbei erwies sich PD-L1 CPS als zuverlässiger prädiktiver Biomarker als PD-L1 TPS und GEP.

pNET (pancreatic neuroendocrine tumor)

ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211) (abstr. 4004): Temozolomid-Mono- vs. Kombinationstherapie

Die Therapie mit Capecitabine+Temozolomid bei G1/G2 metastatischem pNET (low grade endocrine tumor) verlängerte das PFS im Vergleich zur Temozolomid-Monotherapie um 42% (14.4 vs. 22.7 Monate). Die OS-Daten sind noch «immature», aber es zeigt sich bereits eine Tendenz, dass Kombitherapie besser ist.

Fazit des Referenten: Die Capecitabine+Temozolomide-Kombinationstherapie ist bei pNET: G1/G2 pNET besser als die Temozolomide-Monotherapie. Die PRRT ist teuer.

Magenkarzinom

JACCRO GC-07-Studie (abstr. 4007): Klarer Therapiebenefit für S-1 + Docetaxel

Die adjuvante Kombinations-CT (S-1 + Docetaxel) erwies sich der S-1 Monotherapie bei kurativ resezierten Stage III Magenkarzinomen überlegen. Nach 3 Jahren waren signifikante 65.9% der mit der Kombinationstherapie Behandelten ohne Rezidiv vs. 49.6% der Patienten unter Monotherapie (HR 0.632, 99% CI: 0.400 0.998, p = 0.0007). Die Rate an Nebenwirkungen war im Kombinationsarm zwar höher jedoch gut beherrschbar.

KEYNOTE-061-Studie (abstr. 4062): Pembrolizumab in der Zweitlinie

Die Frage, ob Immuntherapie bei Magenkarzinom wirksam ist, kann mit ja beantwortet werden. Patienten mit fortgeschrittenem vorbehandeltem Magenkarzinom bzw. Karzinom des oesophago-gastralen Übergangs zeigten stratifiziert nach PD-L1-Expression einen Überlebensvorteil für Pembrolizumab vs. Paclitaxel für Patienten mit hoher PD-L1-Expression (Senkung des Mortalitätsrisikos um 18%) bei gleichzeitig besserem Sicherheitsprofil. Patienten mit geringer Expression scheint CT nach wie vor die Therapie der Wahl zu sein.

Tumoren des unteren Gastrointestinaltrakts



Prof. Chr. Mamot

PETACC-6 (abstr. 3500): Oxaliplatin bei Rektumkarzinom keine Option

Beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom konnte durch eine neoadjuvante RCT und adjuvante CT (Capecitabin + Oxaliplatin vs. Capecitabin) das Outcome (DFS, OS) nicht verbessert werden, wenn zusätzlich Oxaliplatin eingesetzt wurde. Die Capecitabin-basierte RCT und adjuvante Therapie erwiesen sich mit 73.4% Überlebenden nach 7 Jahren als beste Option. Noch unerklärt bleibt die Differenz in DFS und OS zwischen der deutschen und nicht-deutschen Gruppe der Studienteilnehmer, die weiterer Abklärung bedarf.

ADORE (abstr. 3501): FOLFOX adjuvante Option bei Rektumkarzinom

ADORE (abstr. 3501): FOLFOX adjuvante Option bei Rektumkarzinom

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom, neoadjuvant mit RCT und chirurgisch vortherapiert, verbesserte die adjuvante Gabe von FOLFOX im Vergleich zu 5-FU/LV (5-Fluorouracil+Leucovorin) das DFS und OS nach 6 Jahren um 37% bzw. 27%. Einen Überlebensvorteil dagegen hatten nur Hochrisiko-Patienten.

Fazit des Referenten

Prof. Dr. med. Christoph Mamot, Aarau

Adjuvante CT sollte selektiv für bestimmte postoperative Krankheitsstadien eingesetzt werden. Subgruppen-Analysen könnten hierfür hilfreiche Hinweise liefern.

FOWARC (abstr. 3502): modifiziertes FOLFOX6 im neoadjuvanten Setting des Rektumkarzinoms

Die 3 Studienarme (5-FU + RT; mFOLFOX6 + RT; mFOLFOX6 allein) zeigten keinen Unterschied bezüglich DFS und OS. mFOLFOX6 mit oder ohne RT verbesserte das DFS gegenüber der Standardtherapie mit 5FU und RT nicht. Dagegen induzierte

FOLFOX6 mit RT höhere Raten an pCR, möglicherweise können mehr Patienten dann mit «watch and wait» Strategie behandelt werden. Auch die Anzahl an Lebermetastasen war unter FOLFOX6 mit RT reduziert (geringe Anzahl an Patienten!). FOLFOX6 ohne RT hingegen verringerte nicht die lokale Kontrolle oder 3-Jahres DFS. Zur Beurteilung der OS wird ein noch längeres Follow-up benötigt.

PRODIGE 7 (abstr. LBA3503): HIPEC mit Oxaliplatin verbessert die Prognose nicht

Beim kolorektalen Karzinom mit Peritonealkarzinose verbessert die zusätzliche hyperthermische intraperitoneale CT mit Oxaliplatin (HIPEC) zur operativen Exzision und systemischen CT die Überlebensprognose (quo ad vitam) (RFS und OS als primäre Endpunkte) nicht. Die hypertherme lokale Applikation verbesserte das OS nicht (41.7 vs. 41.2 Monate) bzw. das RFS nicht signifikant (13.1 vs. 11.1 Monate) bei einem medianen Follow-up von 64 Monaten. Dagegen war die Komplikationsrate nach 60 Tagen in der HIPEC-Gruppe doppelt so hoch (24,1% vs. 13,6%). Doch es bleibt die Frage, ob nicht bestimmte Patientengruppen, insbesondere solche mit einer mittleren Peritonealkarzinose-Index doch von HIPEC profitieren könnten?

Fazit des Referenten: HIPEC ist eine komplexe Therapie mit vielen Variablen. Zytoreduktive Chirurgie an sich ist bereits eine gute Vorgehensweise. Es bleibt zu klären, ob zusätzliche HIPEC bei nicht vor-selektierten Patienten einen Benefit beinhaltet.

E7208 (abstr. 3504): Triple-Therapie mit Ramucirumab bei fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom

Die Triple-Therapie bestehend aus Irinotecan, Cetuximab (Anti-EGFR-Antikörper) und Ramucirumab (Anti-VEGFR2-Antikörper) verbesserte bei K-RAS-positiven CR-Patienten in der Zweitlinie das PFS gegenüber der dualen Therapie ohne Ramucirumab.

Fazit des Referenten: Die Kombinationstherapie anti-VEGF und anti-EGFR ist nicht völlig tot, es bedarf jedoch einer Vorselektion der Patienten.

Lymphom

RELEVANCE (abstr. 7500): CT in der Erstlinie ersetzen

Diese Studie untersuchte, ob die cCT-freie Kombinationstherapie Rituximab+Lenalidomid ausreichend in der Erstlinie ist – Superiorität gegenüber CT?

Die Studie verpasste den primären Endpunkt Superiorität in CR, PFS und OS, die Kurven waren überlappend. Die Therapieoptionen scheinen äquivalent zu sein, aber kein design für non-inferiority (grössere Studienpopulation nötig). Aber die Therapie ohne CT wies weniger Toxizitäten auf.

Fazit des Referenten Prof. Dr. med. Christoph Renner, Zürich

Die Therapieoptionen scheinen äquivalent zu sein. Ob daraus geschlossen werden darf, dass es sich um eine neue Frontline Therapie handelt für FL-Patienten ist vorsichtig zu beantworten, zumal die Therapie auch viel teurer ist als die CT.

R/R DLBCL und FL: (abstr. 7507): Rezidiv-Therapie aggressiver B-Zell Lymphome

Besonders refraktäre bzw. rezidivierende DLBCL älterer Patienten, die nicht für eine Transplantation eignen, sind ein wichtiges Thema! Patienten mit refraktärem / rezidivierendem FL bzw. DLBCL wurden 1:1 in einen Polatumumab Vedotin (Antikörper-CD79b-



Prof. Chr. Renner

Immuntoxin-Konjugat) + Bendamustin / Rituximab-Arm und einen Bendamustin / Rituximab-Arm randomisiert.

Beim FL zeigte das Immuntoxin-Konjugat keinen PFS-Therapiebenefit. Beim DLBCL verbesserte das Immuntoxin-Konjugat signifikant OR und CR und verlängerte PFS (HR 0.31, $p < 0.0001$) und OS (HR 0.35, $p = 0.0008$). Dies ist die erste Zweitlinientherapie, die bei r/r älteren DLBCL-Patienten einen OS-Therapiebenefit zeigte.

Fazit des Referenten: Der Standardarm ist nicht exzellent, die Ergänzung mit Polatuzumab Vedotin verbessert die Therapieresultate.

- ▶ Polatuzumab Vedotin kann sicher mit Bendamustin / Rituximab kombiniert werden.
- ▶ FL: kein signifikanter Unterschied im Kurzzeit-Follow-up
- ▶ DLBCL: signifikante Verbesserung der RR, PFS und OS durch Zugabe von Polatuzumab Vedotin unabhängig von vorangegangenen Therapielinien.
- ▶ Polatuzumab Vedotin erhielt den «Breakthrough»-Therapie-Status von FDA und «Priority Medicines» (PRIME) Designation von EMA für r/r DLBCL.

LYSA-Studie (abstr. 7503): Erstlinientherapie fortgeschrittener Hodgkin Lymphome (HL)

Beim HL lässt sich durch eine PET-basierte individualisierte Therapie die Toxizität der Behandlung vermindern. Ist der Patient nach 2 Zyklen BEACOPPesc PET-negativ, so ist eine Deeskalation auf 4 Zyklen ABVD bei gleichbleibend guten Outcomes ausreichend.

Fazit des Referenten: Es gibt zwei Therapieoptionen: «Start high and deescalate» (D-Version) und «Start low and escalate» (UK-Version). Ganz wichtig ist es, in beiden Fällen nach 2 Zyklen ein PET-CT zu machen und dementsprechend die Therapie fortzuführen.

ARROW-Studie (abstr. 8000): REV r/r Multiples Myelom (MM): Was ist zu tun?

Es existieren nur wenige Studien mit Revlimid in der Zweitlinie. In dieser Studie wurde die einmal wöchentliche (höhere) Dosierung von Carfilzomib + Dexamethason mit der zweimal wöchentlichen Dosierung bei r/r MM-Patienten verglichen. Hierbei verlängerte die einmal wöchentliche Applikation von Carfilzomib + Dexamethason (70 mg/m²) das PFS signifikant um 3.6 Monate und reduzierte das Risiko für Progression oder Tod um 30.7% im Vergleich zur zweimal wöchentlichen Dosis (27 mg/m²). Die Patienten mit der einmal wöchentlichen Dosis erreichten statistische höhere RR als Patienten im zweimal wöchentlichen Studienarm. Das Gesamtsicherheitsprofil war vergleichbar ohne neue Sicherheitshinweise.

Fazit des Referenten: Das einmal wöchentliche Regime zeigt ein besseres Risiko/Nutzen Profil mit einem patientenfreundlicherem Dosierungsregime. Zu beachten ist jedoch, dass der Vergleichsarm eine nicht in der EU, sondern den USA zugelassene Dosierung verwendete. Für europäische Standards war der Standardarm unterdosiert.

Der Referent empfiehlt mit dem zweimal wöchentlichen Regime zu starten und bei guter Therapieantwort und nach Diskussion mit dem Patienten zu einmal wöchentlichen Regime zu wechseln.

Der zweite Teil des Kongressberichts folgt in der nächsten Ausgabe «info@onkologie».

Lungenkarzinom

KEYNOTE-042 (abstr. LBA4): Pembrolizumab vs. CT Firstline

Therapienaive Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem NSCLC, PD-L1 $\geq 1\%$, ohne Treiber Mutationen wurden 1:1 in einen Pembrolizumab- oder CT-Arm randomisiert. Pembrolizumab führte zu einem Therapiebenefit gegenüber CT. Für media-

nes OS mit Tumor Proportion Score, TPS $\geq 20\%$ beträgt die HR 0.77 (95% KI, $p = 0.002$) mit 17.7 vs. 13 Monaten und für TPS $\geq 1\%$ beträgt die HR 0.81 (95% KI; $p = 0.0018$) mit 16.7 vs. 12.1 Monaten. Die exploratorische, nicht geplante Analyse des medianen OS mit Ausschluss der Patienten mit $> 50\%$ TPS d.h. TPS $\geq 1-49\%$ ermittelte eine HR von 0.92 (95% K) mit 13.4 vs. 12.1 Monaten.

Fazit des Referenten Prof. Dr. med. Miklos Pless, Winterthur

Diese Daten sind nicht ausreichend, um PD-L1-Inhibitoren bei Patienten mit einer PD-L1-Expression zwischen 1 und 49% in der Erstlinie einzusetzen.

KEYNOTE-407 (abstr. 105): Pembrolizumab in Kombination mit CT in der Erstlinie

Therapienaive Patienten mit stage IV NSCLC Plattenepithelkarzinom wurden 1:1 randomisiert in einen Pembrolizumab + CT- vs. Placebo + CT-Arm, gefolgt von einer Erhaltungstherapie ohne CT und der Möglichkeit des crossover zu Pembrolizumab.

PFS und OS waren die primären Studienendpunkte. Hierbei zeigte die ITT-Patienten in der 2. Interimanalyse zu 30.6% OS-events im Pembrolizumab- und zu 42.7% OS-events im Placebo-Arm (HR 0.64, $p = 0.0008$). Das mediane OS betrug 15.9 vs. 11.3 Monate. Die Stratifizierung nach PD-L1-Expression zeigte für TPS $< 1\%$ eine HR von 0.61 (95% KI, 30.5% events für Pembrolizumab vs. 44.4% events für Placebo; für Patienten mit TPS 1–49% betrug die HR 0.57 mit 30.1% im Pembrolizumab- und 43.3% im Placebo-Arm, TPS $\geq 50\%$: HR von 0.64 mit 31.5% (Pembrolizumab) vs. 41.1% (Placebo).

Fazit des Referenten: Es handelt sich um sehr gute Daten, die ausreichend sind für eine Empfehlung der Kombination von CT und Immunonkologie in der Erstlinie unabhängig von der Histologie und dem PD-L1-Expressionsstatus. Jedoch sind dies noch frühe Analysen, reifere Daten müssen dies noch bestätigen.

IMpower131 (abstr. LBA9000): Atezolizumab und CT in Kombination in der Erstlinie

Stage IV Plattenepithel NSCLC-Patienten wurden 1:1:1 in einen Atezolizumab + Carboplatin / Paclitaxel-, einen Atezolizumab + Carboplatin / Nab-Paclitaxel- und einen Carboplatin / Nab-Paclitaxel-Arm randomisiert. Die Erhaltungstherapie bestand aus Atezolizumab und im CT-Arm aus BSC.

Für den primären Studienendpunkt, medianes PFS, liegen folgende Daten vor: HR 0.71, (95% KI, $p = 0.0001$) mit 6.3 vs. 5.6 Monaten für Atezolizumab + Carboplatin/Nab-Paclitaxel vs. Carboplatin / Nab-Paclitaxel. Für OS (erste Interimsanalyse) ändert sich das positive Bild jedoch. Das mediane OS betrug 0.96 (95% KI, $p = 0.6931$) mit 14.0 vs. 13.9 Monate für Atezolizumab + Carboplatin / Nab-Paclitaxel vs. Carboplatin / Nab-Paclitaxel. Die Stratifizierung nach PD-L1-Expression zeigte für das mediane OS für PD-L1 high einen klaren Therapiebenefit (HR 0.56), für PD-L1-Negativität einen geringen Nutzen (HR 0.86) und für PD-L1-niedrig (HR 1.34) führte die CT zu einem Therapiebenefit.

Fazit des Referenten: Verwirrende Resultate, daher vorerst vorsichtig zu behandeln.

IMpower150 (abstr. 9002): Immunonkologie in Kombination mit «targeted therapy»

In dieser positiven Studie wurden CT-naive Patienten mit stage IV oder rezidivierendem / metastatischem Nicht-Plattenepithel-



Prof. M. Pless

NSCLC 1:1:1 in einen Atezolizumab+Carboplatin/Paclitaxel-, einen Atezolizumab+Carboplatin/Paclitaxel+Bevacizumab- und einen Carboplatin/Paclitaxel+Bevacizumab-Arm randomisiert. Die Erhaltungstherapie bestand jeweils aus Atezolizumab, Atezolizumab+Bevacizumab bzw. Bevacizumab. Median wurden die Patienten 20 Monate nachbeobachtet.

Hierbei betrug das mediane OS (Atezolizumab+Carboplatin/Paclitaxel+Bevacizumab vs. Carboplatin/Paclitaxel+Bevacizumab) 19.2 vs. 14.7 Monate (HR 0.78 [95% KI], $p=0.0164$) und das mediane OS (Atezolizumab+Carboplatin/Paclitaxel vs. Carboplatin/Paclitaxel+Bevacizumab) 19.4 vs. 14.7 Monate (HR 0.88, $p=0.2041$).

Fazit des Referenten: Auch wenn es sich um gute Daten handelt, ist es fraglich ob sie ausreichend sind für eine Triple-Therapie mit Bevacizumab. Es empfiehlt sich, die Daten mit längerem Follow-up abzuwarten.

CheckMate 227 (abstr. 9001): TMB ein prädiktiver Tumormarker

Stage IV oder rezidivierende NSCLC-Patienten ohne Treibermutation und ohne vorangegangene systemische Therapie wurden entsprechend der PD-L1-Expression stratifiziert und in jeweils drei Arme (Nivolumab + Ipilimumab, CT und Nivolumab bzw. Nivolumab + CT) randomisiert.

Patienten mit PD-L1-Expression < 1%

Die Kombination Nivolumab+CT verbesserte das PFS im Vergleich zur alleinigen CT (HR 0.74 [95% KI], 5.6 vs. 4.7 Monate).

Für Patienten mit TMB ≥ 10 mut/Mb und <1%PD-L1 verbesserte die Therapiedublette das mediane PFS um 44% (HR 0.56 [95% KI], 6.2 vs. 5.3 Monate) und für Patienten mit TMB <10 mut/Mb und <1% um 13% (HR 0.87 [95% KI], 4.7 vs. 4.7 Monate). Die ORR betrug für TMB ≥ 10 mut/Mb 60.5% (Nivo+CT) vs. 20.8% (CT) und für TMB <10 mut/Mb 27.8% (Nivo+CT) vs. 22.0% (CT).

Auch die Kombination Nivolumab+Ipilimumab verbesserte das PFS im Vergleich zur alleinigen CT. Für Patienten mit TMB ≥ 10 mut/Mb und <1%PD-L1 verbesserte die Therapiedublette das mediane PFS um 52% (HR 0.48 [95% KI], 7.7 vs. 5.3 Monate) und für Patienten mit TMB <10 mut/Mb und <1% betrug die HR 1.17 (95% KI, 3.1 vs. 4.7 Monate).

Fazit des Referenten: Ist die TMB hoch, so scheint Nivolumab+CT wirksam, aber Nivolumab+Ipilimumab noch wirksamer zu sein. Die OS-Daten müssen abgewartet werden.

ARCHER 1050 (abstr. 9004): Dacomitinib in direktem Vergleich mit Gefitinib

Von der ARCHER Studie, einer grossen internationalen Phase-III-Studie aus Japan, China und Südkorea, in der Dacomitinib gegen Gefitinib 1:1 randomisiert bei 452 NSCLC-Patienten mit aktivierten EGFR-Mutationen verglichen wurde, konnten nun nach einem Follow-up von median 31,3 Monaten reife OS Daten präsentiert werden. Bei Vorliegen einer Deletion 19 beträgt die HR 0.88 mit einem nicht signifikanten Überlebensvorteil für Dacotinib, bei Vorliegen einer Exon 21 L858R Mutation lag ein signifikanter Überlebensvorteil für Dacotinib vor (HR 0.707, $p=0.0805$; 51.6 vs. 36.7 Monate). Gleichzeitig war die Rate an Grad ≥ 3 Nebenwirkungen im Dacotinib-Arm grösser als im Gefitinib-Arm.

NEJ009 (abstr. 9005): EGFR-Inhibitor kombiniert mit CT

EGFR-positive NSCLC-Patienten mit nicht-Plattenepithelkarzinom-Histologie wurden in der Erstlinie 1:1 in einen Gefitinib + CT (Carboplatin/Permetrexed)- und Gefitinib-Arm randomisiert.

Die Patienten im Kombinationsarm zeigten ein signifikant längeres PFS als die im Gefitinib-Arm (HR 0.494, $p<0.001$, 20.9 vs. 11.2 Monate). Nach Krankheitsprogression wurden die Patienten im Gefitinib-Arm ebenfalls mit der Kombination therapiert. Dabei zeigte sich, dass die durchgehende Kombinationstherapie die Mortalitätsrate gegenüber dem Arm mit der anfänglichen Gefitinib-Monotherapie um 30% reduzierte (HR 0.695, $p=0.013$, 52.2 vs. 38.8 Monate).

Fazit des Referenten: Für EGFR-positives NSCLC gibt es 3 Therapieoptionen in der Erstlinie: Osimertinib, CT + EGFR-Inhibitor und Dacomitinib/Afatinib

Für NSCLC ohne Treibermutation und PD-L1-Expressionsstatus <50% gibt es die Therapieoptionen CT kombiniert mit Immuntherapie, die auch bei PD-L1-Negativität mit hoher TMB eine Option sein kann.

Hals-Kopf-Tumore

Lokal fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom (LA-HNSCC)

abstr. 6000: RCT +/- Nimotuzumab

Nivotuzumab, ein neuer EGFR-Antikörper, erfordert für seine Aktivität eine bivalente Bindung und bindet daher stark nur an Gewebe mit hoher Rezeptor-Expression, wie beispielsweise H&N-Karzinomzellen, die zu 80% EGFR-Rezeptoren exprimieren.

In dieser Phase-III-Studie verlängerte Nimotuzumab bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33 Monaten das mediane PFS von 21.0 auf 60.3 Monate mit einer HR von 0.74 ($p=0.023$). Die HR für DFS betrug 0.75 ($p=0.028$) und für OS 0.85 ($p=0.22$). Grad3/4 Mucositis trat bei 66.7% vs. 55.8% ($p=0.01$) auf.

Fazit des Referenten PD Dr. med. Dr. phil. Sacha Rothschild, Basel PFS ist klar verlängert. Interessant an Nimotuzumab ist seine relativ geringe Toxizität.

abstr. 6001: RCT vs. RT + Cetuximab bei älteren Patienten

SEER-Database Analyse: Für Patienten, die älter als 70 Jahre waren, konnte eine klare Überlegenheit bezüglich medianen OS der RCT (4.5 Monate; 5-Jahres OS: 46%) gegenüber der Cetuximab-RT (2.5 Monate; 5-Jahres OS: 35%) oder der RT (2.2 Monate; 5-Jahres OS: 32%) gezeigt werden. Bezüglich Toxizitäten gab es keine Unterschiede zwischen CRT und Cetuximab-RT.

Fazit des Referenten: Superiorität der RCT

GORTEC 2015-01 (abstr. 6018): RT+Cetuximab vs. RT + Pembrolizumab

Aktuell gibt es erst Sicherheitsdaten und noch keine Outcome Daten. RT + Pembrolizumab scheint weniger toxisch als Cetuximab + RT zu sein.

RTOG 3504 (abstr. 6010): RCT/RT+Cetuximab in Kombination mit Nivolumab

Die Triple-Therapien Nivolumab + RT + Cetuximab bzw. Nivolumab + RT + Cisplatin scheinen sicher zu sein. Aufgrund dieser Daten wurde eine Vielzahl an randomisierten Phase-III-Studien mit unterschiedlichen Kombinationen von Standard CRT + IO gestartet.

Fazit des Referenten: machbare Therapiekombinationen

HPV-assoziertes HNSCC

abstr. 6005: HPV und Prognose bei nicht-oropharyngealem Karzinom

Eine Analyse der National Cancer Database (2010–2013) zeigte,



PD Dr. S. Rothschild

dass ein positiver HPV-Status auch bei nicht oroharyngealen H&N Krebsentitäten mit einer besseren Prognose assoziiert ist.

Fazit des Referenten: Bisher nur positiver prognostischer Faktor für Hypopharynx, muss noch in die Klinik umgesetzt werden.

Rezidivierendes/metastatisches HNSCC (r/mHNSCC)

abstr. 6009: Nivolumab +/- immunmodulatorische RT (bei Metastasen)

Die Frage, ob die Wirkung von IO (Nivolumab) bezüglich einer einzelnen Metastase durch Anwendung immunmodulatorischer RT verstärkt werden kann, muss negativ beantwortet werden. Es bestand kein Unterschied bezüglich RR, PFS und OS zwischen dem Nivolumab-Arm und dem Kombinationsarm.

Fazit des Referenten: Kein Therapiebenefit durch zusätzliche RT. Zumindest im metastatischen Setting ist kein Platz für eine immunmodulatorische Kombinationstherapie

KEYNOTE-040 (abstr. 6013): QoL für Pembrolizumab vs. CT

Pembrolizumab konnte bereits 2017 in der Zweitlinie einen Therapiebenefit gegenüber CT zeigen. Nun wurden die Daten der QoL-Analyse präsentiert und zeigten bessere QoL mit signifikant längerer Dauer bis zur Verschlechterung der QoL gegenüber CT (HR 0.79, p=0.048, 4.8 vs. 2.8 Monate).

Fazit des Referenten: Verbesserte QoL durch Pembrolizumab

abstr. 6016: Pembrolizumab + Lenvatinib

Diese einarmige Studie zeigte mit noch frühen Daten, dass die Kombination von Immuntherapie (IO) (Pembrolizumab) + TKI (Lenvatinib) einen Therapiebenefit hat mit ORR von 41%, medianer DoR von 13.3 Monaten und medianem PFS von 8.2 Monaten.

Fazit des Referenten: Hohe Ansprechrates, aber toxisch. Ermutigende, aber noch frühe Daten, randomisierte Studien werden noch benötigt.

Orale Mucositis – Medikamente zur Reduktion der Toxizität der kombinierten RCT

GC4419 (Avasopasem Manganese) (abstr. 6006)

GC4419 katalysiert die chemische Umwandlung von O₂ in H₂O₂. Die randomisierte Placebo-kontrollierte Studie zeigte eine hochsignifikante Reduktion der medianen Dauer von schweren oralen Mucositiden sowie eine signifikante Reduktion der Inzidenz von oralen Mucositiden. Noch gibt es keine Outcome Daten, diese sind abzuwarten bevor man sich definitive äussern kann.

Fazit des Referenten: Weniger SOM und kürzere Krankheitsdauer, FDA fast track

Mucomel (Melatonin oral gel) (abstr. 6007)

In dieser randomisierten Placebo-kontrollierten Studie wurde die Inzidenz schwerer oraler Mucositiden (SOM) mit unterschiedlicher Wirkung, abhängig ob mit Cisplatin oder Cetuximab therapiert wurde, reduziert. Stärkere Wirkung entfaltete der Wirkstoff bei CRT mit Cisplatin.

Urogenitale Tumore Prostatakarzinom

PSMA PET bei «PSA failure»: Wie zuverlässig? (abstr. 5001)

PSMA PET erwies sich als positiver prädiktiver Wert für 85% der Patienten. Bei sehr niedrigen PSA Werten (<0.5) ist die falsch negative Rate sehr hoch. Gute Resultate können erzielt werden bei PSA Werten > 1. Bei Patienten mit PSA > 0.5 beträgt der prädiktive Wert des PSMA PETs nur 30%, für diese empfiehlt sich eine Salvage RT.



PD Dr. R. Cathomas

Fazit des Referenten PD Dr. med. Richard Cathomas, Chur

Hat ein Patient nach radikaler Prostatektomie einen PSA Anstieg, so ist PSMA PET ein gutes Tool, jedoch mit Einschränkungen und abhängig vom PSA-Wert u.v.a. nicht im metastatischen Setting.

KEYNOTE-199 Studie (abstr. 5007): Pembrolizumab bei metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC)

In dieser Studie wurden verschiedene Kohorten nach Metastasen und PD-L1-Status stratifiziert und in allen Kohorten zeigten ca. 10% der Patienten einen Therapiebenefit durch Pembrolizumab. Die DCR (disease control rate) nach 6 Monaten betrug 11%.

Fazit des Referenten: Möglicherweise kann eine kleine Minderheit z.B. Patienten mit MSI oder mit «DNA Repair defects» profitieren. Um es wirklich einzusetzen bedarf es Phase-III-Studien und ein Einsatz ausserhalb von Studien ist momentan nicht empfehlenswert.

Zweitlinie bei mCRPC: Abirateron+Prednison oder Enzalutamid? (abstr. 5015)

Die PSA RR ist sowohl für Abirateron (55% vs. 4%) als auch Enzalutamid (77% vs. 31%) in der Erstlinie wesentlich besser als in der Zweitlinie. Die Zeit bis zum erneuten PSA-Anstieg nach Zweitlinientherapie mit Enzalutamid betrug 2.7 Monate und für Abirateron 1.3 Monate.

Fazit des Referenten: Die beste Therapiesequenz ist noch nicht bekannt (SAKK 08/16 Studie läuft hierzu), generell ist vom Switch abzuraten.

Nierenzellkarzinom (RCC)

CARMENA (abstr. LBA3) Nephrektomie, ja oder nein bei mRCC?

In diese Studie, die Sunitinib vs. Nephrektomie, gefolgt von Sunitinib, untersuchte, war eine grosse Anzahl an Patienten mit mittlerem und hohem Risiko eingeschlossen. Die Nephrektomie führte zu keinem Therapievorteil. So betrug der klinische Benefit (=Disease Control Rate über mindestens 12 Wochen) 37% für den Kombinationsarm und 48% für Sunitinib-Monotherapie. Über alle Risikogruppen hinweg erwies sich Sunitinib wirksamer als Nephrektomie gefolgt von Sunitinib. Die OS-Daten von Sunitinib haben Nicht-Unterlegenheit gegenüber Nephrektomie erreicht.

Fazit des Referenten: Diese Daten sind «Practice changing»! Manche Patienten (gute Prognose, kleine Tumorlast) können trotzdem von Nephrektomie profitieren. Dies muss jedoch in einem interdisziplinären Tumor Board diskutiert werden.

Empfehlung zur Vorgehensweise für die Praxis:

- ▶ Keine Nephrektomie bei Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko.
- ▶ Sehr gute «Responders» können von einer späteren Nephrektomie profitieren.
- ▶ Die gezeigten Resultate für TKI gelten auch für Erstlinie mit Immuntherapie.

Melanom

CheckMate 238 (abstr. 9502): Fortschritte im adjuvanten Setting

Die aktuellen Daten (cut-off 18 Monate) zu RFS (recurrence free survival) dieser Studie, die Ipilimumab im direkten Vergleich mit Nivolumab untersuchte, zeigten einen signifikanten Therapievorteil für Nivolumab mit einer HR von 0.66 (median 30.8 vs. 24.1 Monate). Die beiden Kurven trennen sich früh und es handelt sich um stabile Daten, jedoch geben erst die Daten vom cut-off nach 24 Monaten Gewissheit. Ein prädiktiver Marker zu Beginn der Therapie könnte der PD-L1-Expressionsstatus sein. Die



Prof. O. Michelin

HR zu RFS in der Gruppe mit PD-L1 <5% betrug 0.73 und in der Gruppe mit PD-L1 \geq 5% 0.54. Aber beide Gruppen profitierten von der Checkpoint-Inhibitor-Therapie. Dieser Therapie-Benefit durch Nivolumab blieb in allen Subgruppen konstant. Auch DMFS (distant metastasis free survival) war mit einer HR von 0.76 (75% vs. 67%) unter Nivolumab verbessert.

KEYNOTE-006 (abstr. 9503): Fortschritte im metastatischen Setting

4-Jahres OS und Outcome Daten nach 2-jähriger Pembrolizumab- bzw. Ipilimumab-Behandlung. Viele der Patienten erhielten nach Therapieende einen weiteren Immuncheck-Inhibitor oder einen BRAF-Inhibitor.

Das mediane OS betrug für mit Pembrolizumab-therapierte Patienten 32.7 und für Ipilimumab-therapierte 15.9 Monate. OS (4 a) wurde durch Nivolumab um 27% gegenüber Ipilimumab verlängert (HR 0.73), wobei nach 4 Jahren noch 41.7% der mit Pembrolizumab therapierten Patienten am Leben waren und 34.1% der mit Ipilimumab therapierten. Bei Studieneinschluss Therapie-naive Patienten zeigten noch bessere Daten mit einem medianen OS von 38.7 vs. 17.1 Monate (HR 0.73 mit 44.3% Überlebenden im Pembrolizumab-Arm vs. 36.4% im Ipilimumab-Arm).

Das mediane PFS betrug 8.3 Monate für die Pembrolizumab- und 3.3 Monate für die Ipilimumab-Gruppe. PFS wurde durch Pembrolizumab um 44% verlängert und 3 Jahre nach Studienbeginn waren 31.1% der mit Pembrolizumab-therapierten Patienten und 13.3% der mit Ipilimumab-therapierten Patienten progressionsfrei. Auch hier hatte die Therapie-naive Population ein besseres PFS (median 11.2 Monate für Pembrolizumab vs. 3.7 für Ipilimumab und HR 0.54, 36.2% vs. 15.9%). 42% der Patienten im Pembrolizumab-Arm sprachen auf die Therapie an vs. 17% im Ipilimumab-Arm. Tritt eine Therapieantwort ein, so ist diese lange anhaltend für beide Therapieoptionen.

Zu beachten ist, dass es sich hier um hochselektierte Patientenpopulationen handelt, da nur diejenigen, die eine 2-jährige Pembrolizumab-Therapie abgeschlossen hatten (d.h. 18.5% der in den Pembrolizumab-Arm eingeschlossenen Patienten) erfasst wurden. Von diesen Patienten zeigten 27.2% eine CR und im medianen Follow-up von 20 Monate nur 7.1% ein Rezidiv (PR (63.1%): 13.8% zeigten Rezidiv; SD (9.7%): 30% zeigten Rezidiv). Insgesamt blieben 86% dieser Patienten 20 Monate progressionsfrei.

Fazit des Referenten Prof. Dr. med. Olivier Michelin, Lausanne

Nach 2 Jahren Therapie ist es eine begründete Überlegung, die Therapie zu beenden. Es zeigte sich, dass nach Rezidiv eine erneute Therapie mit Pembrolizumab bei 50% der Patienten zu einer Therapieantwort (CR, PR, SD) führte. Die Patientenzahl liegt noch bei 9 d.h. sehr klein, man braucht grössere Zahlen, um eine klare Aussage machen zu können. Aber gutes Signal.

COLUMBUS (abstr. 9504): BRAF-Inhibitoren–3-Jahres OS- Daten

Diese 3-armige Studie (Encorafenib + Binimetinib; Vemorafenib; Encorafenib) hatte OS als sekundären Endpunkt.

Der Vergleich der beiden Arme Encorafenib + Binimetinib vs. Vemorafenib zeigte einen Überlebensvorteil von 39% für die Kombinationstherapie (HR [95% CI] 0.61, $p < 0.0001$, 33.6 vs. 16.9 Monate). Nach 1 Jahr Follow-up waren noch 76% vs. 63%, nach 2 Jahren 58% vs. 43% und nach 3 Jahren 47% vs. 32% der Patienten am Leben. Der Therapiebenefit der Kombinationstherapie zog sich konstant durch alle Subgruppen.

Der Vergleich von Encorafenib + Binimetinib mit Encorafenib hingegen zeigte keinen statistisch signifikanten Therapiebenefit der Kombinationstherapie (HR [95% CI] 0.81, $p = 0.123$) mit 33.6 vs. 23.5 Monaten Überlebensvorteil.

Der OS-Vergleich der beiden BRAF-Inhibitoren Encorafenib und Vemorafenib zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil für Encorafenib (HR [95% CI] 0.76, $p = 0.033$) mit 23.5 vs. 16.9 Monate. Die Kombinationstherapie zeigte ein gutes Verträglichkeitsprofil ohne neue Sicherheitshinweise.

Fazit des Referenten: Offensichtlich unterschiedliche Inhibitormechanismen der BRAF-Inhibitoren! In Kombination mit MEK-Inhibitoren verhalten sich BRAF-Inhibitoren jedoch relativ einheitlich. Aufgrund der vergleichbaren Wirksamkeit der Kombinationstherapien sollte der Therapieentscheid auf Toxizitäten und möglicherweise anderen Parametern beruhen. Sowohl BRAFi als auch MEKi sind relativ gut verträglich mit jeweils Wirkstoff-spezifischen Toxizitäten. Die neue Encorafenib + Binimetinib-Kombination ist eine neue sehr wirksame Therapie für Melanom-Patienten mit BRAF^{V600}-Mutation. Wichtig ist es, eine volle Inhibition des MAP-Pathways zu erlangen. Toleriert ein Patient einen BRAF oder MEK Inhibitor nicht oder nicht gut, so sollte nicht die Dosis reduziert werden, sondern mit einer anderen Kombinationsoption therapiert werden, um Resistenzbildungen vorzubeugen.

KEYNOTE-252 (abstr. 108): Unerwartete negative Daten

Bei dieser Phase-III-Studie mit Epacadostat + Pembrolizumab vs. Placebo + Pembrolizumab zur Therapie von stage III/IV oder nicht-resezierbarem Melanom (BRAF-Mutation, Vortherapie mit Immuntherapie oder Interferon) handelt es sich um eine negative Studie. Die Zusage von Epacadostat führte zu keinem Therapiebenefit (PFS HR 1.00, $p = 0.0517$; OS HR 1.13, $p = 0.807$).

Fazit des Referenten: Diese Studie war zu ambitiös. Es ist wichtig, die Biologie zu kennen, IDO alleine ist nicht ausreichend. IDO sollte weiter untersucht werden, um durch Subgruppenanalysen mögliche Ansprechpatienten zu identifizieren.

▼ Dr. Heidrun Ding

Quelle: 12th Swiss PostASCO, Zürich, 27.6.18