

News

1 | 2021



Der virtuelle Vortragsraum für das 23. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium



CCC MÜNCHEN
COMPREHENSIVE
CANCER CENTER



- **Update zur Chronischen Lymphatischen Leukämie**
Manuela Hoehstetter, München Klinik Schwabing
- **Das metastasierte Mammakarzinom**
Johannes Ettl, Klinikum rechts der Isar
- **„Auch in COVID-19-Zeiten müssen wir bei CAR-T-Zell-Patienten keinerlei Abstriche machen“**
Michael von Bergwelt im Gespräch mit Ludger Wahlers
- **PARP-Inhibition als Option in der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms**
Robert Tauber, Klinikum rechts der Isar

23. Herrschinger Symposium
Jetzt registrieren unter
www.herrschinger-symposium.de

Soeben erschienen

Onlineshop und Leseprobe: <https://www.lukon.de/onlineshop/>



Colloquium Onkologie 28

das unverzichtbare Jahrbuch für hämatologisch-
onkologisch tätige Ärztinnen und Ärzte



Aus dem Inhalt

- Leukämien und Blutstammzelltransplantation
- Lymphome
- Weichgewebesarkome und Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)
- Update Dermatoonkologie
- Tumoren des Nervensystems
- Kopf-Hals-Tumoren
- Karzinome der Frau
- Lungenkarzinome
- Urologische Tumoren
- Gastrointestinale Tumoren
- Supportive Therapie
- Tumorschmerztherapie
- Palliativmedizin

Colloquium Onkologie 28

Update Hämatologie / Onkologie 2020
herausgegeben von Stephan Petrasch
und Gerhard Ehninger
ca. 680 Seiten, 233 Abbildungen und Tabellen
49,50 Euro als Printwerk; 29,50 als E-Book

Erhältlich im Fachbuchhandel
oder direkt beim Verlag:

LUKON Verlagsgesellschaft mbH
Landsberger Straße 480 a
81241 München
Fon: 089-820 737-0
Fax: 089-820 737-17
E-Mail: Update@Lukon.de

LUKON
GesundheitsKommunikation

Liebe Leserin, lieber Leser,

möglicherweise erwarten Sie, dass wir an dieser Stelle einstimmen in die allgegenwärtige Klage über die Wirren der Corona-Pandemie. Ehrlich gesagt sind wir aber der Meinung, dass der Worte dazu mittlerweile genug gewechselt sind. Wir ziehen es deshalb vor, nach vorne zu schauen und Ihnen die neue Ausgabe der TZM/CCCM-News vorzustellen. Schauen Sie rein, es lohnt sich.

Manuela Hoehstetter aus dem Team von Clemens Wendtner an der München Klinik Schwabing greift das Thema Chronische Lymphatische Leukämie auf und ordnet die diesbezüglichen Erkenntnisse von der ASH-Jahrestagung 2020.

Dem zweiten internationalen Dezember-Kongress, dem San Antonio Breast Cancer Symposium, widmet sich Johannes Ettl von der Universitätsfrauenklinik des Klinikums rechts der Isar in seinem Beitrag zum metastasierten Mammakarzinom. – Dass PARP-Inhibitoren nicht mehr nur in der Therapie von Ovarial- und Mammakarzinom eine wichtige Rolle spielen, sondern mittlerweile auch in der Urologie, genauer: in der Therapie des Prostatakarzinoms angekommen sind, darüber berichtet Robert Tauber von der urologischen Klinik des Klinikums rechts der Isar.

Und auch wenn sie gewissermaßen aus der Not geboren sind: Ein wenig stolz sind wir schon darauf, dass bei den digitalen Fortbildungsveranstaltungen allein der letzten drei Monaten deutlich mehr als 2 500 Teilnehmende gezählt wurden. Den Löwenanteil mit 1 500 registrierten Besuchern hat dazu das Wintersymposium der LMU Frauenklinik beigetragen. Näheres zu diesen vielversprechenden Entwicklungen erfahren Sie auf den Panorama-Seiten dieser Ausgabe.

Am Ende empfehlen wir Ihnen nicht nur die TZM/CCCM-News zur aufmerksamen Lektüre. Auch das TZM-Jahrbuch 2021 ist Ende Februar anlässlich der TZM Essentials erschienen und bietet einen Überblick zu aktuellen Entwicklungen in den wichtigsten hämato-onkologischen Entitäten. Die E-Book-Ausgabe dieses fast 350 Seiten starken Werks können Sie übrigens kostenlos anfordern. Schreiben Sie einfach eine E-Mail an die Geschäftsstelle des Tumorzentrums München: tzmuenchen@med.uni-muenchen.de.

Ihre



Prof. Dr. med.
Stefanie E. Combs
Vorsitzende des
TZM-Vorstands



Prof. Dr. med.
Volkmar Nüssler
Geschäftsführender
Koordinator des TZM



Prof. Dr. med.
Hana Algül
Direktor des
CCC München^{TUM}



Prof. Dr. med.
Volker Heinemann
Direktor des
CCC München^{LMU}

4 Hämatologie

Update zur Chronischen lymphatischen Leukämie
Dr. med. Manuela Hoehstetter

10 Das metastasierte Mammakarzinom

Dr. med. Johannes Ettl

17 Interview

„Auch in COVID-19-Zeiten müssen wir bei CAR-T-Zell-Patienten keinerlei Abstriche machen.“

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Michael von Bergwelt im Gespräch mit Ludger Wahlers

21 PARP-Inhibition

Eine neue Option zur Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC)

Dr. med. Robert Tauber

24 Panorama

Rückblick auf ausgewählte Fortbildungsveranstaltungen

14. Wintersymposium der LMU Frauenklinik
Mehr als 1 500 Teilnehmende waren virtuell dabei

Highlights in der Hämatologie

Virtuelle Nachlese der ASH-Jahrestagung 2020, ausgerichtet von den III. Medizinischen Kliniken des LMU Klinikums und des Klinikums rechts der Isar

TZM Essentials virtuell

Hochkarätige Vorträge und Breakout Sessions beim 13. Jahreskongress des Tumorzentrums München

26 Kommende Veranstaltungen

23. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium

Virtuell am 20. März 2021

Wissen gegen Krebs

Virtueller Patiententag des Tumorzentrums München am 17. April 2021

Save the Date

Jahresüberblick zu ausgewählten Veranstaltungen

27 Neue Manuale

Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge gastrointestinaler Tumoren

26 Alle Projekt und Arbeitsgruppen

22 Impressum

Chronische lymphatische Leukämie

Update CLL



Dr. med. Manuela A. Hoechstetter

Klinik für Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Palliativmedizin, Infektiologie und Tropenmedizin, München Klinik Schwabing

Im Jahr 2020 hat sich die Therapielandschaft der CLL weiter in Richtung zielgerichteter Substanzen entwickelt. In der Erstlinien- und Rezidivtherapie wird die Chemotherapie zunehmend ersetzt durch BTK-Inhibitoren (BTKi) wie Ibrutinib oder Acalabrutinib, durch den BCL2-Antagonisten Venetoclax oder durch den PI3K-Inhibitor Idelalisib, die alle auch in Kombination mit den Anti-CD20-Antikörpern Obinutuzumab oder Rituximab zugelassen sind.

Zahlreiche Studien prüfen aktuell die Wirksamkeit von Kombinationstherapien, deren Nebenwirkungsprofil und die Frage, ob zielgerichtete Therapien zeitlich limitiert appliziert werden können oder ob eine Dauertherapie mit zielgerichteten Substanzen notwendig ist. Neue nichtkovalente BTKi, die möglicherweise die klassischen Resistenzmutationen in der BTK überwinden, werden in frühen klinischen Studien untersucht. Auch immunologische Strategien wie die CAR-T-Zell-Therapie sind Gegenstand weiterer klinischer Studien.

Frühe Stadien der CLL: Prognosemodelle

Etwa 80% aller neu diagnostizierten CLL-Patienten werden in einem frühen Stadium diagnostiziert und haben nach den Kriterien des International Workshop für CLL (iwCLL) von 2018 keine Therapie-Indikation [1]. Für diese Patienten wird außerhalb von klinischen Studien die Watch-and-wait-Strategie (W&W) empfohlen. Um diese Patientengruppe besser charakterisieren zu können, wurden in den letzten Jahren vier verschiedene Prognosemodelle zur Risikostratifikation bei therapienaiven Patienten entwickelt:

- das Nomogramm des MD Anderson Cancer Centers [2],
- der Score der Deutschen CLL Studien-Gruppe (DCLLSG) [3],
- der CLL International Prognostic Index (CLL-IPI) [4] und
- das CLL1 Prognostic Model (CLL1-PM) [5].

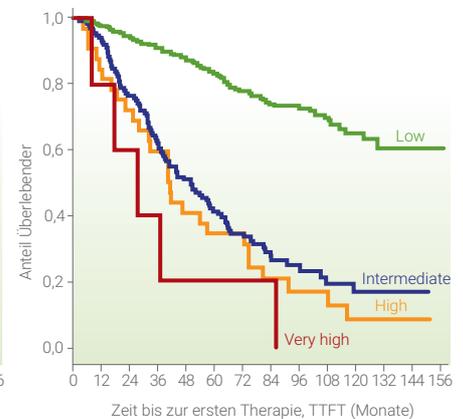
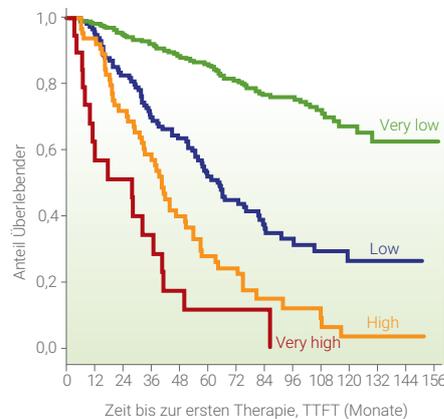


Abbildung 1: Zeit bis zur ersten Therapie in unterschiedlichen Risikogruppen. Die Risikogruppen wurden ermittelt mit dem CLL1-PM (links) und dem CLL-IPI (rechts). Das CLL1-PM ermöglicht eine bessere Diskriminierung, insbesondere in Bezug auf die drei Gruppen, für die kein sehr niedriges Risiko besteht. Adaptiert nach [5].

Basierend auf den Rai- und Binet-Klassifikationen wurde in den neuen Modellen durch Integration von klinischen, biologischen und genetischen Parametern die prognostische Aussagekraft verbessert, und zwar sowohl in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) als auch in Bezug auf das therapiefreie Überleben beziehungsweise die Zeit bis zur ersten Therapie (time to first treatment, TTFT) für Patienten in frühen Stadien.

Am besten validiert ist der CLL-IPI, der nahezu ubiquitär zum Einsatz kommt. Er basiert auf den fünf Parametern

- del(17p13) oder TP53-Mutation,
- IGHV-Mutation,
- Beta-2 Mikroglobulin (B2M) >3,5 mg/l,
- Rai-Stadium I–IV,
- Alter über 65 Jahre

und teilt Patienten auf dieser Grundlage in vier Risikogruppen ein. Der CLL-IPI wurde ursprünglich entwickelt, um das OS von therapienaiven Patienten aus acht verschiedenen randomisierten Phase-III-Studien in einer Metaanalyse zu untersuchen. Zusätzlich wurde der CLL-IPI in zwei separaten Kohorten (Mayo und SCAN) für den Endpunkt TTFT für Patienten in frühen Stadien validiert.

In einer prospektiven Analyse von Patienten im Stadium Binet A gemäß CLL1-Protokoll der DCLLSG wurde der CLL-IPI mit dem CLL1-PM verglichen [5]. Das CLL1-PM, das auf 6 Parametern basiert und ergänzend zum CLL-IPI noch die del(11q23) und die Lymphozyten-Verdopplungszeit (LVZ) integriert, teilt die Patienten wie der CLL-IPI in vier Risikogruppen ein und ermöglicht vor allem für Binet-A-Patienten, für die kein sehr niedriges Risiko besteht, eine im Vergleich zum CLL-

Erstlinientherapie der aktiven CLL

IPI genauere Prognose sowohl hinsichtlich TTFT als auch OS (Abb.1).

Das CLL1-PM verbessert insbesondere die Diskriminierung von Hoch- und Niedrig-Risikopatienten. Damit lässt sich in klinischen Studien eine Übertherapie verhindern, und die Wirksamkeit der neuen Substanzen kann genauer geprüft werden.

Die Score-basierte Stratifizierung von asymptomatischen Patienten in frühen Stadien findet bereits Anwendung in klinischen Studien, die die Wirkung einer frühzeitigen Therapie risikoadaptiert prüfen. Aktuell werden verschiedene Medikamente in Hochrisikogruppen in Phase-II- oder -III-Studien geprüft, beispielsweise Ibrutinib in der CLL12-Studie der DCLLSG (NCT02863718), Acalabrutinib in Kombination mit Obinutuzumab in der Mayo Clinic (NCT03516617) oder Venetoclax in Kombination mit Obinutuzumab in der Phase-III-Studie EVOLVE der SWOG (NCT04269902). Abschließende Ergebnisse stehen noch nicht zur Verfügung.

Die neuen Therapieempfehlungen wurden im September 2020 in der aktuellen Onkopedia-Leitlinie veröffentlicht [6]. Die Empfehlungen zur Erstlinientherapie der symptomatischen oder aktiven CLL orientieren sich am genetischen Risikoprofil des Patienten. Patienten mit Nachweis einer del(17p13) oder TP53-Mutation, eines komplexen Karyotyps oder einer IGHV-Mutation haben eine schlechtere Prognose und sollten ausschließlich mit zielgerichteten Therapieprotokollen behandelt werden. Auch jüngere, fitte Patienten, die für eine Chemoimmuntherapie mit Fludarabin, Cyclophosphamid und Rituximab (FCR) geeignet wären, profitieren unabhängig vom genetischen Risiko von zielgerichteten Therapieprotokollen [7]. Lediglich bei älteren Patienten wird bei günstigem genetischem Risikoprofil die Chemoimmuntherapie mit Bendamustin plus Rituximab (BR) noch empfohlen (Abb. 2).

Beim virtuellen Jahrestreffen der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie (ASH) im Dezember 2020 wurden bezüglich der CLL-Erstlinientherapie aktuelle Daten zu den Kombinationstherapien Venetoclax plus Obinutuzumab (CLL14) und Venetoclax plus

Ibrutinib (CAPTIVATE) präsentiert, außerdem Daten zur Langzeitwirkung von Ibrutinib und zur Wirkung von Zanubrutinib, jeweils bei Patienten mit genetischer Risikokonstellation.

CLL14-Studie: Venetoclax plus Obinutuzumab

Die zeitlich befristete Kombinationstherapie mit dem BCL2-Antagonisten Venetoclax (12 Monate) plus Obinutuzumab (6 Monate) hat sich bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand bezüglich des progressionsfreien Überlebens als signifikant überlegen erwiesen gegenüber der Chemoimmuntherapie Chlorambucil plus Obinutuzumab: HR 0,35; Median nicht erreicht. Das berichteten Fischer et al. bereits 2019 im New England Journal of Medicine [8].

Bei der ASH-Jahrestagung 2020 wurden nun neue Daten hinsichtlich der minimalen Rest-erkrankung (MRD) vorgestellt. Diese Langzeitdaten der CLL14-Studie zeigen eine höhere MRD-Antwort unter Venetoclax plus Obinutuzumab (74%) im Vergleich zu Chlorambucil plus Obinutuzumab (32%), die bis zum Ende der Therapie anhielt [9]. Bei etwa einem Drittel der Patienten konnte die MRD-Antwort nach den ersten 6 Monaten Kombinationstherapie unter Venetoclax-Monotherapie weiter vertieft werden. Gleichzeitig

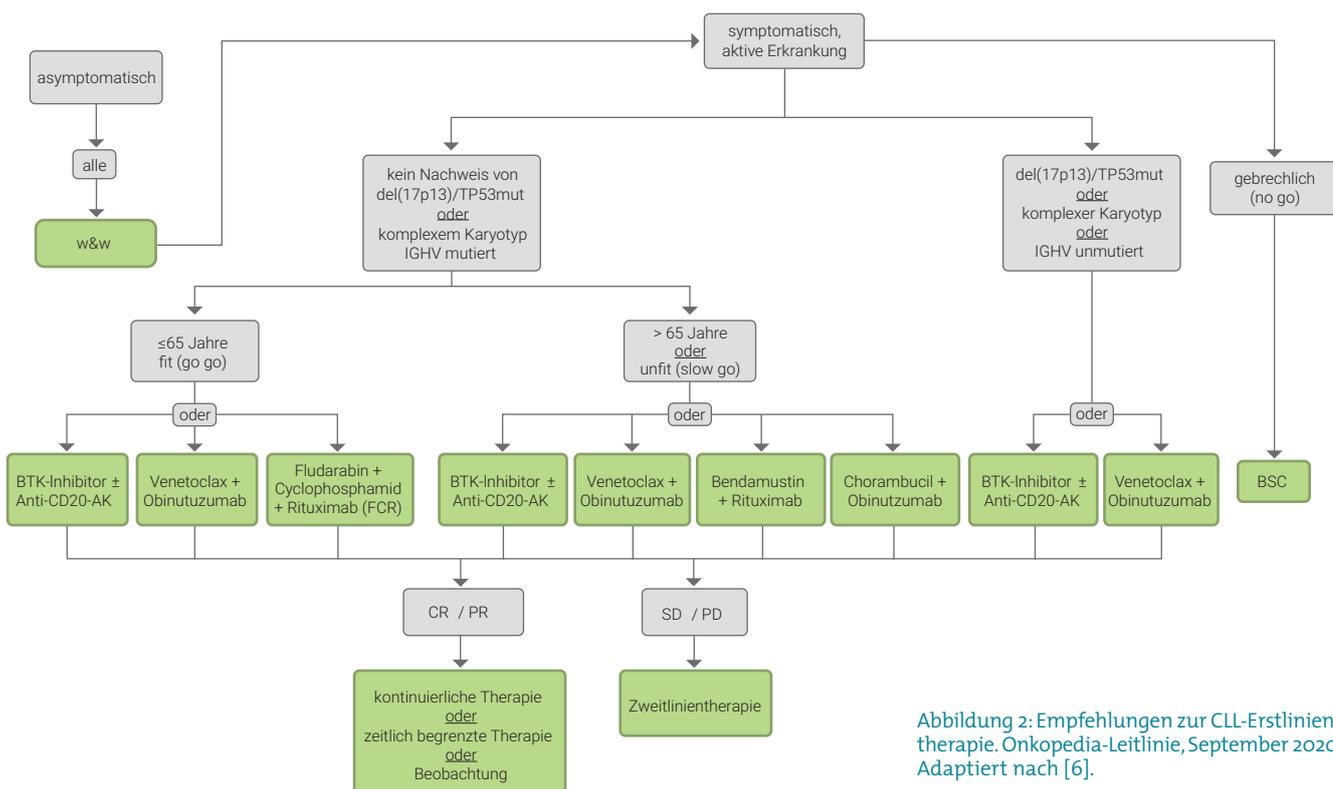


Abbildung 2: Empfehlungen zur CLL-Erstlinientherapie. Onkopedia-Leitlinie, September 2020. Adaptiert nach [6].

wurde unter VenObi eine geringere Wachstumsrate der malignen Zellklone berechnet, vereinzelt gab es Klone, die unter VenObi gar kein Wachstum zeigten. Die guten MRD-Ergebnisse spiegelten sich auch im Langzeitüberleben wider: Das 4-Jahres-PFS-Rate betrug 74% unter VenObi im Vergleich zu 35% unter Chlorambucil plus Obinutuzumab [9].

CAPTIVATE-Studie: Venetoclax plus Ibrutinib

In der CAPTIVATE-Studie erhielten alle CLL-Patienten in den ersten 3 Monaten zunächst den BTKi Ibrutinib als Lead-in, dann Ibrutinib plus Venetoclax (VenIbr) über 1 Jahr als Erstlinientherapie. Nach dieser Basistherapie wurde der MRD-Status erhoben und in Abhängigkeit davon die Randomisierung vorgenommen:

- Ibrutinib versus Placebo bei negativem MRD-Status (bestätigte undetektierbare MRD; uMRD $<10^{-4}$ in Blut und Knochenmark),
- Ibrutinib versus Ibrutinib plus Venetoclax bei nachweisbarer MRD.

Primärer Endpunkt war das krankheitsfreie 1-Jahres-Überleben (DFS) ab Randomisierung. Bei Patienten mit uMRD, die Ibrutinib erhalten haben, ergab sich eine 1-Jahres-DFS-Rate von 100% gegenüber 95% bei Patienten mit uMRD unter Placebo. Der Unterschied war nicht signifikant [10]. Patienten, die nach der Basistherapie (vor der Randomisierung) MRD-positiv waren und in Ibrutinib versus Ibrutinib plus Venetoclax randomisiert worden waren, erreichten dadurch in beiden Armen zu mehr als 50% einen MRD-negativen Status. Mit anderen Worten: Bei diesen Patienten hat die Fortsetzung beziehungsweise Intensivierung der Therapie zu einer Vertiefung der Remission geführt, was sich letztlich – in Analogie zu anderen Studien – in ein verlängertes progressionsfreies Überleben übersetzen wird.

CLL17-Studie: Ibrutinib versus VenObi versus VenIbr

Die prospektive CLL17-Studie der DCLLSG (NCT04608318), die in den kommenden Monaten aktiviert wird, adressiert die Frage nach der Therapiedauer in der Erstlinientherapie. Hier wird zwischen kontinuierlicher

Therapie mit Ibrutinib versus zeitlich limitierter Therapie mit VenObi versus Kombinationstherapie mit VenIbr randomisiert.

Ibrutinib und Zanubrutinib bei Patienten mit del(17p13) und/oder TP53mut

TP53-Aberrationen zählen zu den genetischen Risikofaktoren der CLL und sind mit einem schlechten Therapieansprechen sowie einem verkürzten progressionsfreien Überleben (PFS) assoziiert. So ist beispielsweise das PFS bei CLL-Patienten mit del(17p13) und/oder TP53-Mutation unter der Kombinationstherapie VenObi in der CLL14-Studie gegenüber CLL-Patienten ohne diese Mutation signifikant verkürzt: HR 3,0; $p=0,003$; Median nicht erreicht [9].

Bei der ASH-Jahrestagung 2020 gab es nun Daten zur Wirksamkeit der BTKi Ibrutinib und Zanubrutinib in dieser Risikogruppe. In einer gepoolten Analyse aus vier klinischen Studien evaluierten die Autoren die Wirksamkeit einer Ibrutinib-basierten Erstlinientherapie bei Patienten mit TP53-Aberrationen. In der gepoolten Patientenpopulation

– Anzeige –



Colloquium Senologie 2021 2022

das unverzichtbare Jahrbuch für Ärztinnen und Ärzte,
die Frauen und Männer mit Brustkrebs betreuen

Colloquium Senologie 2021/2022

Herausgegeben von Michael Untch, Nadia Harbeck,
Christoph Thomssen und Diana Lüftner
ca. 500 Seiten, 150 Abbildungen und Tabellen
ISBN 978-3-933012-71-5
39,50 EUR als Printwerk; 29,50 EUR als E-Book

mit Beiträgen zu COVID-19 und Patientinnen-Management,
Digitale Gesundheitsanwendungen, Molekulares Tumorboard

Erscheint im April 2021 als Printwerk
und E-Book. Erhältlich im Fachbuchhandel
oder direkt beim Verlag.

LUKON

LUKON Verlagsgesellschaft mbH
Landsberger Straße 480 a · 81241 München
Fon: 089-820 737-0 · Fax: 089-820 737-17
E-Mail: Senologie@Lukon.de

Hämatologie

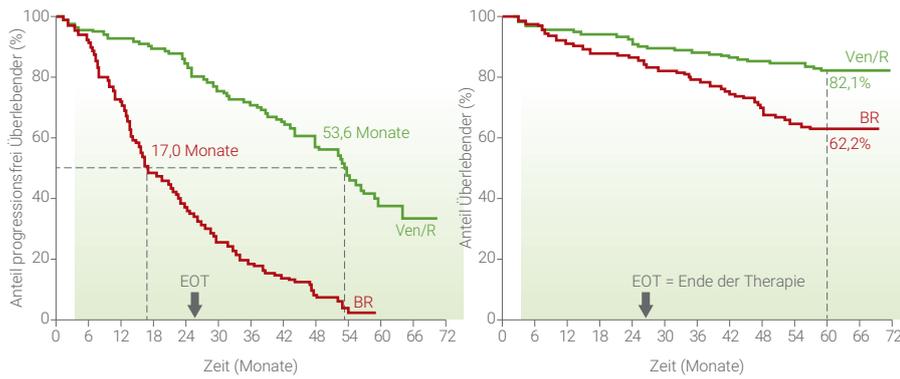


Abbildung 3: Progressionsfreies Überleben (links) und Gesamtüberleben (rechts) in der MURANO-Studie. Adaptiert nach [16].

wurde über einen 4-jährigen Zeitraum eine PFS-Rate von 79% und eine OS-Rate von 88% beobachtet, die Gesamtansprechrate (ORR) betrug 94% [11].

Die SEQUOIA-Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit des neuartigen BTKi Zanubrutinib bei Patienten mit 17p-Deletion [15]. Zanubrutinib wird 2-mal täglich in einer Dosis von 160 mg verabreicht, die Gabe erfolgt kontinuierlich bis zum Progress oder bis zur Unverträglichkeit. Nach 18 Monaten betrug die PFS-Rate 89% und die OS-Rate 95%. Mehr als 60% der Patienten hatten unter Zanubrutinib Infektionen, überwiegend CTC^o1 und CTC^o2. Eine fatal verlaufende Pneumonie wurde berichtet. Weitere häufigere Nebenwirkungen waren, wie bei BTKi zu erwarten, geringgradige Blutungen und Neutropenie [15].

Zusammenfassend profitieren CLL-Patienten mit TP53-Aberrationen von einer BTKi-basierten Langzeittherapie.

Neues zur Rezidivtherapie der CLL

Die Wahl der Rezidivtherapie richtet sich wie in der Erstlinie nach der genetischen Risikokonstellation, sie unterscheidet sich je nach primär gewählter Erstlinientherapie (Abb. 4, Seite 8).

Langzeitdaten zur MURANO-Studie

Bei der ASH-Jahrestagung 2020 wurden 5-Jahres-Daten der MURANO-Studie zur Therapie mit Venetoclax plus Rituximab (VenR) gegenüber Bendamustin plus Rituximab (BR) bei Patienten mit rezidivierender oder refrak-

tärer (r/r) CLL in der 2. Therapielinie präsentiert (Abb. 3).

Die Langzeitdaten belegen ein verlängertes medianes 5-Jahres-PFS für VenR: 53,6 versus 17,0 Monate; HR 0,19; $p < 0,0001$. Auch die 5-Jahres-OS-Rate war unter VenR signifikant erhöht: 82,1% versus 62,2%; HR 0,40; $p < 0,0001$. Das mediane Follow-up betrug 59 Monate. 3 Jahre nach Therapieende waren 95% der Patienten im VenR-Arm noch am Leben. Nach 5 Jahren war bei einem Drittel der Patienten kein Progress feststellbar. Das Überleben korrelierte mit dem Ausmaß der MRD bei Therapieende: Der fehlende Nachweis einer MRD war mit einem verlängerten OS assoziiert [16].

Diese Daten zeigen aber auch, dass durchschnittlich 19 Monate zwischen Therapieende und dem Auftreten einer minimalen Resterkrankung lagen und weitere 25 Monate bis zum Krankheitsprogress. Für die Praxis bedeutet die lange MRD-Konversionszeit, dass eine frühe MRD-Testung nicht unbedingt für alle Patienten zielführend ist. Patienten mit ungünstigem genetischen Risiko verlieren häufiger die uMRD und zeigen einen schlechteren Verlauf.

Next-Generation BTK-Inhibitor LOXO-305

BTK-C481-Mutationen sind der häufigste Grund für eine Progression der CLL unter kovalent bindenden BTK-Inhibitoren. Diese Mutationen verhindern eine effiziente Inhibition der Bruton'schen Tyrosinkinase durch diese Substanzklasse. Vielversprechend sind gegenwärtig nichtkovalent bindende BTKi wie LOXO-305, die möglicherweise auch bei Resistenzmutationen der Bruton-Tyrosinkinase wirksam sind.

Die multizentrische Phase-I/II-Studie BRUIN untersuchte LOXO-305 bei 186 Patienten mit verschiedenen B-Zell-Neoplasien, die zuvor mindestens 2 Therapien erhalten hatten [17]. In dem stark vorbehandelten Patientenkollektiv wurde mit einer ORR von 63% ein gutes Ansprechen beobachtet, welches auch die BTKi-vortherapierten Patienten umfasste (ORR 62%). Die Substanz erwies sich als sehr gut verträglich, es zeigte sich eine hohe Bioverfügbarkeit, die empfohlene Dosis für die Phase-II-Studie ist 200 mg 2-mal täglich. Auch wenn die Beobachtungszeit noch sehr kurz ist, handelt es sich um vielversprechende erste Daten einer interessanten neuen Substanz.

TRANSCEND CLL 004: CAR-T-Zelltherapie bei r/r CLL-Patienten mit Hochrisiko-Erkrankung und Ibrutinib-Vortherapie

Zur CAR-T-Zelltherapie in der CLL wurde bei der ASH-Jahrestagung 2020 ein 2-Jahres-Follow-up der Phase-I-Studie Transcend-CLL-004 präsentiert [18]. Die Studie evaluierte Sicherheit und Wirksamkeit des Anti-CD19-CAR-T-Zellprodukts Lisocabtagen Maraleucel in Kombination mit Ibrutinib bei 19 Patienten mit r/r CLL. Die Autoren berichten über eine akzeptable Sicherheit der Substanz. Insbesondere das als Nebenwirkung der CAR-T-Zelltherapie gefürchtete Zytokin-Freisetzungssyndrom trat nur selten auf. Auch zeigten sich in dem stark vorbehandelten Patientenkollektiv hohe initiale Ansprechraten (ORR) von 95%, die bei 83% der Patienten auch nach 3 Monaten noch anhielten. Das mediane PFS betrug 18 Monate für das Gesamtkollektiv, 13 Monate für refraktäre Patienten mit Progress unter BTKi und Venetoclax [18].

Allerdings lag das Langzeit-Ansprechen auf die Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie unter dem, das bei anderen B-Zell-Neoplasien mit dieser Substanzklasse beobachtet wurde.

Zusammenfassung

■ Neben dem CLL-IPI stehen weitere Scores wie das CLL1-PM zur Risikostratifikation zur Verfügung, die gerade für Patienten in frühen Stadien eine zuverlässige Prognoseein-

Lesen Sie bitte weiter auf Seite 8.

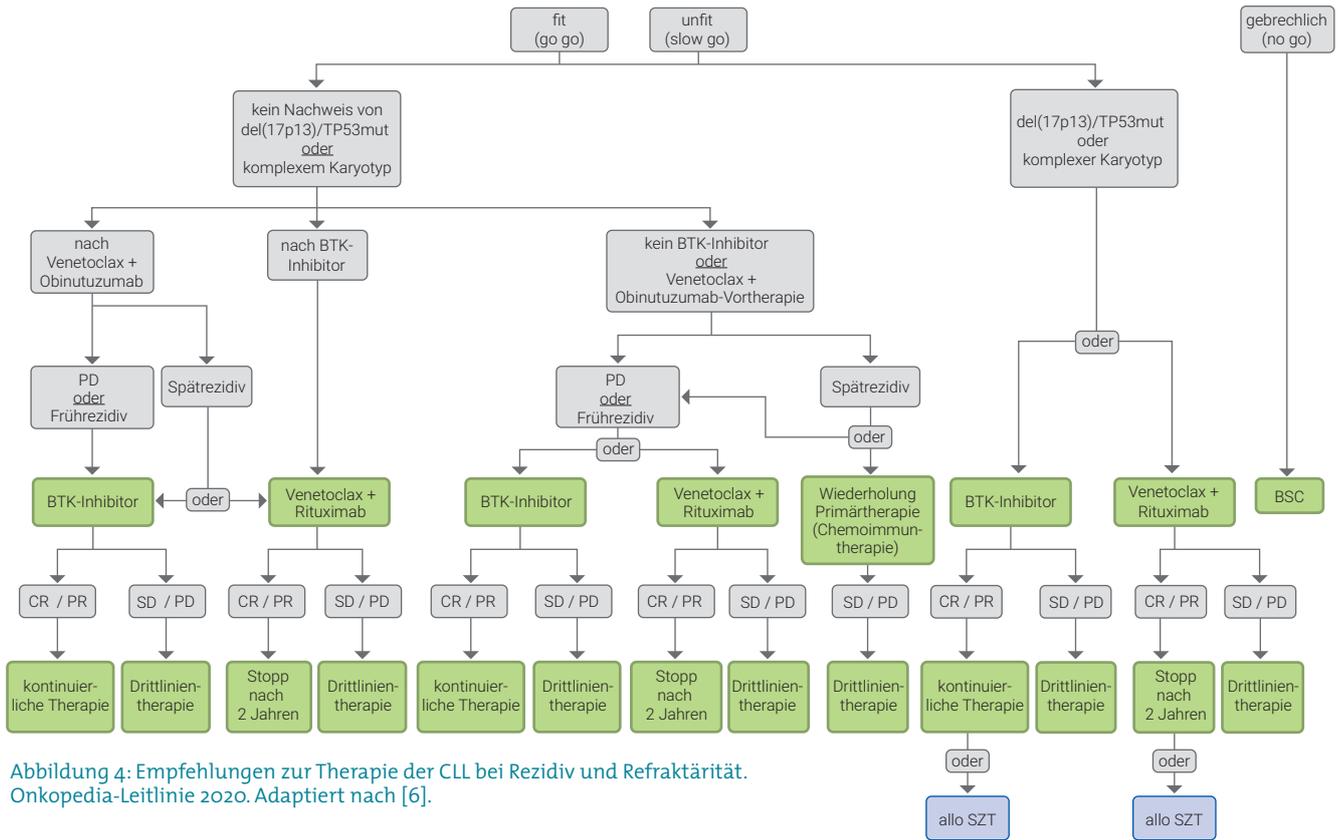


Abbildung 4: Empfehlungen zur Therapie der CLL bei Rezidiv und Refraktarität. Onkopedia-Leitlinie 2020. Adaptiert nach [6].

schätzung erlauben. Positive Studiendaten zur frühzeitigen, risikoadaptierten CLL-Therapie in frühen Stadien liegen noch nicht vor, der Standard außerhalb von klinischen Studien bleibt watch and wait.

In der Erstlinie erzielen Kombinations-therapien wie das auf 12 Monate limitierte VenObi tiefe anhaltende molekulare Remissionen. Patienten mit del(17p13) und/oder TP53-Mutation haben im Vergleich zu Patienten ohne diese Mutationen ein verkürztes PFS. Patienten mit del(17p13) und/oder TP53-Mutation profitieren von einer BTKi-basierten Langzeittherapie.

Niedermolekulare Kombinationen wie Venetoclax plus Ibrutinib werden aktuell in der Erstlinie untersucht und zeigen bei Fortführung der Therapie mit Ibrutinib bei uMRD-Patienten eine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens.

In der Rezidivsituation haben Patienten, die mit Venetoclax plus Rituximab (VenR) therapiert werden, ein sehr gutes Langzeitansprechen. Nach 5 Jahren ist etwa ein Drittel der Patienten progressionsfrei, wobei genetische Risikopatienten schneller ihre uMRD verlieren als Patienten mit günstigem genetischen Profil.

Nichtkovalent bindende BTKi sind in Phase I/II sicher und wirksam. Möglicherweise sind sie partiell bei Patienten mit klassischer BTK-Resistenzmutation wirksam.

CAR-T-Zellen sind in der Lage, auch bei CLL-Patienten, die refraktär gegenüber Ibrutinib oder Venetoclax sind, molekulare Remissionen zu erzielen. Die Überlebensdaten sind denen anderer B-Zell-Neoplasien aber noch unterlegen.

Literatur

- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, et al. (2018) iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 131(25):2745-2760
- Wierda WG, O'Brien S, Wang X, et al. (2011) Multivariable model for time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia. J Clin Oncol 29(31):4088-4095
- Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, et al. (2014) Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. Blood 124(1):49-62
- International CLL-IPI working group (2016). An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 17(6):779-790
- Hoechstetter MA, Busch R, Eichhorst B, et al. (2020) Prognostic model for newly diagnosed CLL patients in Binet stage A: results of the multicenter, prospective CLL1 trial of the German CLL study group. Leukemia 34(4):1038-1051
- Wendtner CM, Dreger P, Eichhorst B et al. (2020) Onkopedia Guidelines. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-lymphatische-leukaemie-cll/-/@guideline/html/index.html> (zugriffen am 4.3.2021)
- Shanafelt TD, Wang XV, Kay NE et al. (2019) Ibrutinib-Rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 381 (5): 432-443

- Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, et al. (2019) Venetoclax and obinutuzumab in patients with CLL and coexisting conditions. N Engl J Med 380:2225-2236
- Al-Sawaf O, Zhang C, Robrecht S, et al. (2020) Clonal Dynamics after Venetoclax-Obinutuzumab Therapy: Novel Insights from the Randomized, Phase 3 CLL14 Trial. ASH 2020, abstr 127
- Wierda W, Tam CS, Allan JN, et al. (2020) 123 Ibrutinib (Ibr) Plus Venetoclax (Ven) for First-Line Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)/Small Lymphocytic Lymphoma (SLL): 1-Year Disease-Free Survival (DFS) Results From the MRD Cohort of the Phase 2 CAPTIVATE Study. ASH 2020, abstr 123
- Allan JN, Shanafelt T, Wiestner A, et al. (2020) 2219 Long-Term Efficacy of First-Line Ibrutinib Treatment for Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) With 4 Years of Follow-Up in Patients With TP53 Aberrations (del(17p) or TP53 Mutation): A Pooled Analysis From 4 Clinical Trials. ASH 2020, abstr 2219
- O'Brien S, Furman RR, Couty S, et al. (2018) Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. Blood 131(17): 1910-1919
- Moreno C, Greil R, Demirkan F, et al. (2019) Ibrutinib plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab in first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia (ILLUMINATE): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 20(1):43-56
- Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, et al. (2015) Ibrutinib as initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 373(25):2425-2437
- Brown JR, Robak T, Ghia P, et al. (2020) Efficacy and Safety of Zanubrutinib in Patients with Treatment-Naïve (TN) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Small Lymphocytic Lymphoma (SLL) with del(17p): Follow-up Results from Arm C of the SE-QUOIA (BGB-3111-304) Trial. ASH 2020, abstr 1306
- Kater AP, Kipps TJ, Eichhorst B, et al. (2020) Five-Year Analysis of Murano Study Demonstrates Enduring Undetectable Minimal Residual Disease (uMRD) in a Subset of Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia (R/R CLL) Patients (Pts) Following Fixed-Duration Venetoclax-Rituximab (VenR) Therapy (Tx). ASH 2020, abstr 125
- Mato AR, Pagel JM, Coombs CC, et al. (2020) LOXO-305, A Next Generation, Highly Selective, Non-Covalent BTK Inhibitor in Previously Treated CLL/SLL: Results from the Phase 1/2 BRUIN Study. ASH 2020, abstr 542
- Siddiqi T, Soumerai JD, Dorritie KA, et al. (2020) Updated Follow-up of Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma Treated with Lisocabtagene Maraleucel in the Phase 1 Monotherapy Cohort of Transcend CLL 004, Including High-Risk and Ibrutinib-Treated Patients. ASH 2020, abstr 546

KURZE THERAPIEDAUER*
< 1 JAHR IN DER 1L UND 2 JAHRE AB DER 2L+
LANGE THERAPIEFREIHEIT#

**1L UND 2L+
 EMPFEHLUNG
 BEI CLL¹**

Erwiesene Langzeiteffektivität von Venclyxto:²⁻⁵
Aussicht auf längere therapiefreie Zeit für Ihre Patienten[#]

- Tiefes und langanhaltendes Ansprechen
- Lange therapiefreie Zeit ohne Progress[#]
- Kurze Therapiedauer* in 1L und 2L+
- Gut charakterisiertes Verträglichkeitsprofil

**Langzeitdaten in
 beiden Therapielinien³⁻⁵**

* 336 Tage in der Erstlinie mit VenO, 24 Monate ab der zweiten Linie mit VenR
 # Mit VenR 33,9 Monate längere mediane Zeit bis zur nächsten CLL-Therapie: VenR vs. BR: 57,8 Monate vs. 23,9 Monate (HR 0,26; 95% CI [0,20-0,35], p<0,001). Nach einer medianen Beobachtungszeit von 52,4 Monaten war mit VenO und ClbO die mediane TTNT noch nicht erreicht. Mit VenO hatten signifikant mehr Patienten keine weitere CLL-Therapie. VenO vs. ClbO: 81,1% vs. 59,9% (HR 0,46; 95% CI [0,32-0,65], p<0,0001).

TTNT: Zeit bis zur nächsten CLL-Therapie
 1. Onkopedia / DGHO-Leitlinie 2020; www.onkopedia.com 2. Fachinformation Venclyxto, Stand April 2020
 3. Al-Sawaf et al. ASH 2020, Oral Presentation 127 4. Kater AP, et al. ASH 2020; Oral Presentation 125
 5. Harrup RA, et al. ASH 2020; Poster 3139

Venclyxto 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. **Bezeichnung des Arzneimittels:** Venclyxto 10 mg/50 mg/100 mg Filmtabletten. **Wirkstoffe:** Venetoclax **Zusammensetzung:** Jede Filmtablette enthält 10 mg/50 mg/100 mg Venetoclax. **Sonstige Bestandteile:** Tablettenkern: Copovidon (K-Wert 28), Hochdisperses Siliciumdioxid (E551), Polysorbitat 80 (E433), Natriumstearylfumarat, Calciumhydrogenphosphat (E341 (ii)); Überzug 10 mg/100 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Polyvinylalkohol (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b), Überzug 50 mg: Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(III)oxid (E172), Eisen(II,III)oxid (E172), Polyvinylalkohol (E1203), Titandioxid (E171), Macrogol 3350 (E1521), Talkum (E553b). **Anwendungsgebiete:** Venclyxto in Komb. m. Obinutuzumab wird angew. z. Behandl. erw. Pat. mit nicht vorbehandelter chronischer lymphatischer Leukämie (CLL). Venclyxto in Komb. m. Rituximab wird angew. z. Behandl. erw. Pat. mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL), die mind. e. vorherige Therapie erhalten haben. Venclyxto wird als Monotherapie angew. b. Erw. z. Behandl. e. CLL, die e. 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufweisen u. die für e. Behandl. m. e. Inhibitor d. B-Zell-Rezeptor-Signalwegs nicht geeignet sind o. e. Ther.versagen zeigten oder d. keine 17p-Deletion oder TP53-Mutation aufw. u. bei denen sowohl u. e. Chemoimmunther. als auch unter e. Inhibitor des B-Zell-Rezeptor-Signalwegs e. Ther.versagen auftrat. **Gegenanzeigen:** Überempfindl. gg. d. Wirkstoff o. sonst. Bestandteile. Gleichzeit. Anw. m. starken CYP3A-Inhibitoren zu Beginn u. während d. Aufdosierungsphase. Gleichzeit. Anw. v. Präparaten, die Johanniskraut enth. **Nebenwirkungen:** sehr häufig: Pneumonie, Infekt. d. oberen Atemwege, Neutropenie, Anämie, Lymphopenie, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hypokalzämie, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Verstopfung, Fatigue; häufig: Sepsis, Harnwegsinfektion, febrile Neutropenie, Tumorlysesyndrom, Hyperurikämie, Kreatininkonz. i. Blut erhöht. **Verschreibungspflichtig. Stand:** April 2020; **Pharmazeut. Untern.:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstraße, 67061 Ludwigshafen, Deutschland

www.haematologie-fokus.de



Das metastasierte Mammakarzinom



Dr. med. Johannes Ettl

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde am Klinikum rechts der Isar der TU München

Bahnbrechende Entwicklungen der vorangegangenen 12 Monate werden unsere Therapiemöglichkeiten in 2021 erweitern: Bei der Immuntherapie des tripelnegativen Mammakarzinoms (TNBC) gibt es nun Daten nicht nur für Atezolizumab, sondern auch für Pembrolizumab. Beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom liegen Wirksamkeitsdaten für Alpelisib nach Vorbehandlung mit CDK4/6-Inhibitoren vor. Außerdem bemerkenswert: der Head-to-Head-Vergleich zwischen Fulvestrant und Aromatasehemmer in der kombinierten endokrinen Therapie. Schließlich wurden die bisher präliminären Daten zu den neuen Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten Sacituzumab Govitecan beim metastasierten TNBC sowie Trastuzumab Deruxtecan bei der HER2-positiven Erkrankung eindrücklich bestätigt, ebenso wie die Effektivitätsdaten zur Kombinationstherapie aus Tucatinib/Trastuzumab/Capecitabin.

Atezolizumab beim metastasierten TNBC

Die finalen Gesamtüberlebensdaten zur Studie IMpassion 130 wurden beim ESMO-Kongress 2020 vorgestellt. 902 Patientinnen mit metastasiertem TNBC wurden in der Erstlinie entweder mit Placebo und nab-Paclitaxel oder mit Atezolizumab und nab-Paclitaxel behandelt. Die Patientinnen wurden gemäß des PD-L1-Status auf den Immunzellen der Tumorbiopsie (Primärtumor oder Metastase) stratifiziert. Zur Bestimmung dieses PD-L1-IC-Status kam ein Testsystem zum Einsatz, das zur PD-L1-Bestimmung den Antikörper SP142 nutzt. In der PD-L1-IC-positiven Population zeigte sich eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens in Höhe von 7,5 Monaten, die HR betrug 0,67 (95%CI 0,53–0,86). In der Gruppe der PD-L1-IC-negativen Patientinnen ergab sich im Gesamtüberleben kein Unterschied (Abb. 1) [5].

Es stellte sich die Frage, ob Atezolizumab auch in Kombination mit dem herkömmlichen Taxan Paclitaxel zu einer Outcome-Verbesserung führt. Hierzu musste die Hypothese überprüft werden, ob die bei Paclitaxel obligatorische prätherapeutische Kortikoid-Gabe die Wirksamkeit einer Immuntherapie durch die Unterdrückung der Immunreaktion verhindern würde. Diese Frage wurde ebenfalls auf dem ESMO-Kongress 2020 beantwortet, und zwar mit der Präsentation der ersten Ergebnisse der Studie IMpassion 131. Das Studiendesign war fast identisch zur IMpassion-130-Studie; anstelle von nab-Paclitaxel wurde Paclitaxel verabreicht, die Studienpopulation war mit 651 Patientinnen deutlich kleiner, es wurde eine 2:1-Randomisation durchgeführt. Tatsächlich ergab sich weder

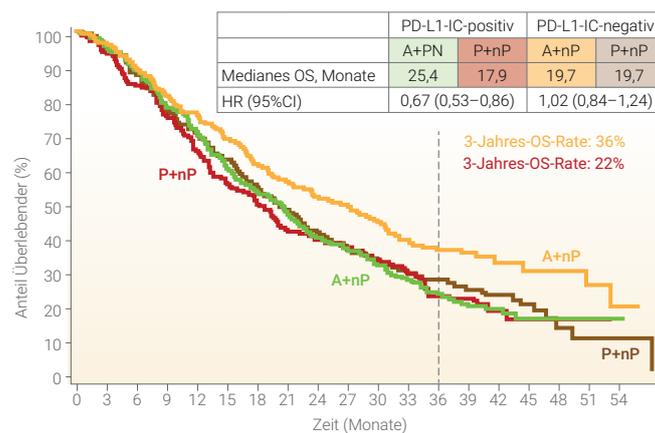


Abbildung 1: Gesamtüberleben nach PD-L1-IC-Status in der Atezolizumab-Zulassungsstudie IMpassion 130. A Atezolizumab, nP nab-Paclitaxel, P Paclitaxel, OS Gesamtüberleben, HR Hazard Ratio, CI Konfidenzintervall. Adaptiert nach [5].

im progressionsfreien Überleben (PFS) noch im Gesamtüberleben (OS) in der PD-L1-IC-positiven Population ein Unterschied zwischen der mit Atezolizumab oder mit Placebo behandelten Gruppe [9].

Die Gründe für die fehlende Effektivität von Atezolizumab in Kombination mit Paclitaxel im Gegensatz zur nachgewiesenen Effektivität in Kombination mit nab-Paclitaxel (IMpassion-130) sind unklar und bedürfen weiterer Untersuchung. Neben der angesprochenen Beeinflussung der Immunantwort durch die Kortikoid-Gabe könnte auch die unterschiedliche Wirksamkeit/Effektivität von nab-Paclitaxel und Paclitaxel eine Rolle spielen.

Atezolizumab ist beim PD-L1-IC-positiven metastasierten TNBC in der Erstlinien-Kombination wirksam, allerdings nur in Kombination mit nab-Paclitaxel, nicht mit Paclitaxel.

Pembrolizumab beim metastasierten TNBC

Bei der ASCO-Jahrestagung 2020 wurden die ersten Phase-III-Daten zum Einsatz des PD-1-Inhibitors Pembrolizumab beim metastasierten TNBC (mTNBC) präsentiert. In der KEYNOTE-355-Studie wurden 847 Patientinnen mit mTNBC in der ersten Therapielinie 2:1 randomisiert; verabreicht wurden Pembrolizumab oder Placebo in Kombination mit einer Chemotherapie [4]. Letztere bestand entweder aus nab-Paclitaxel (288 Patientinnen), Paclitaxel (114) oder der Kombination aus Carboplatin/Gemcitabin (465). Stratifiziert wurde

Mammakarzinom

nach Art der Chemotherapie, PD-L1-Expression auf den Tumorzellen (CPS-Score ≥ 1 versus < 1) und vorhergegangener Chemotherapie im kurativen Setting (ja versus nein). Die PD-L1-Expression auf den Tumorzellen wurde mit dem Antikörper 223C gemessen. 20% der Patientinnen in der KEYNOTE-355-Studie hatten ein krankheitsfreies Intervall von weniger als 1 Jahr. Hier besteht ein wichtiger Unterschied zu den Studien IMpassion 130 und 131, in denen solche Patientinnen nicht zugelassen waren.

In Bezug auf das mediane PFS ergab sich bei Patientinnen mit hoher PD-L1-Expression (CPS ≥ 10) eine signifikante Verlängerung von 5,6 auf 9,7 Monate: HR 0,65; 95%CI 0,49–0,86; $p=0,0012$ (Abb. 2). Für die Gesamtgruppe der PD-L1-positiven Patientinnen (CPS ≥ 0) war der Effekt mit einer HR von 0,74 und einer medianen PFS-Verlängerung um 2 Monate nicht ganz so ausgeprägt. Ergebnisse bezogen auf das Gesamtüberleben der Patientinnen liegen noch nicht vor und werden mit Spannung erwartet [4].

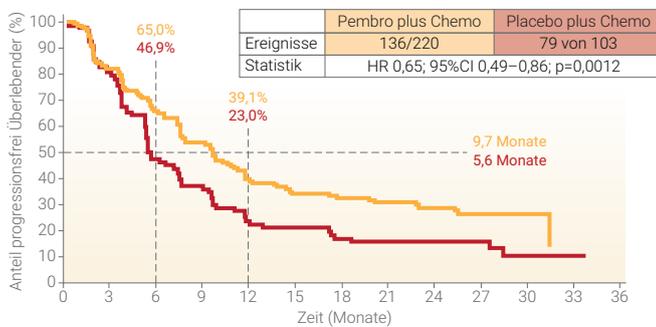


Abbildung 2: Vorteil durch Pembrolizumab beim progressionsfreien Überleben von Patientinnen mit PD-L1-positiven Tumoren (CPS ≥ 10) in der KEYNOTE-355-Studie. Adaptiert nach [4].

Interessanterweise ergab die im Dezember 2020 beim SABCS präsentierte Subgruppenanalyse nach Chemotherapie-Art, dass der hinzugewinn an progressionsfreier Zeit durch die zusätzliche Gabe von Pembrolizumab sowohl bei nab-Paclitaxel als auch bei Paclitaxel zu beobachten war. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den IMpassion-130-Ergebnissen mit Atezolizumab [15].

Bezüglich des Nebenwirkungsprofils wurden in der KEYNOTE-355-Studie die immunvermittelten Toxizitäten in ähnlicher Ausprägung und Häufigkeit beobachtet, wie sie aus den IMpassion-Studien zu Atezolizumab bereits bekannt sind. Im Wesentlichen handelt es sich um Hypo- oder Hyperthyreose (20%, überwiegend Grad 1/2), Pneumonitis (2,5%), Colitis (1,8%) und starke Hautreaktionen (1,8%). Die Therapie-Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag im Pembrolizumab-Arm mit 18,1% höher als im Kontrollarm (11%).

Sacituzumab Govitecan beim mTNBC

Für Aufsehen sorgten 2020 die ersten Phase-III-Daten für das in den USA bereits im April 2020 zugelassene Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Sacituzumab Govitecan. Sacituzumab ist ein gegen das Trophoblasten-Oberflächen-Antigen-2 (Trop-2) gerichteter monoklonaler Antikörper. Dieser ist mittels eines hydrolysierbaren Linkers mit dem Zytostatikum SN-38, einem in der Natur vorkommenden Topoisomerase-Hemmstoff, verbunden. Aufgrund eines hohen Wirk-

stoff/Antikörper-Verhältnisses durchschnittlich kommen 7,1 Moleküle SN-38 auf 1 Antikörpermolekül besitzt Sacituzumab Govitecan (SG) einen ausgeprägten Bystander-Effekt: Nach hydrolytischer Abspaltung des Wirkstoffs vom Linker innerhalb der Tumorzelle entfaltet der Wirkstoff seine Wirkung auch außerhalb der Tumorzelle.

Beim ESMO-Kongress 2020 wurden die Daten der Zulassungsstudie ASCENT erstmalig präsentiert. 529 intensiv vorbehandelte Patientinnen mit mTNBC und mindestens 2 Vortherapien in der metastasierten Situation wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert: verabreicht wurde SG oder eine Monochemotherapie bestehend aus Eribulin, Vinorelbin, Gemcitabin oder Capecitabin. Stratifiziert wurde unter anderem nach Anzahl der vorhergehenden Chemotherapien (2–3 versus > 3). Die Studie wurde aufgrund des früh nachgewiesenen Vorteils im Prüfarm vorzeitig beendet. Bemerkenswert an der Studienpopulation ist, dass die Patientinnen vor Studieneinschluss im Mittel 4 Vortherapien erhalten hatten, darunter in 30% der Fälle auch eine Immun-Checkpoint-Blockade. Trotzdem zeigte sich ein PFS-Vorteil von 4 Monaten (HR 0,41). Der Gesamtüberlebensvorteil betrug 5,5 Monate (HR 0,48; Abb. 3). Obwohl Antikörper-Wirkstoff-Konjugate sich im Allgemeinen durch eine bessere Verträglichkeit als reine Chemotherapeutika auszeichnen, kam es bei den Patientinnen im SG-Arm zu Grad-3/4-Toxizitäten. Im Vordergrund standen dabei die Neutropenie (46% G3, 17% G4) und die Diarrhö (10% G3). Dosisreduktionen aufgrund von therapiebedingten Nebenwirkungen wurden im SG-Arm (22%) und im Chemotherapie-Arm (26%) in etwa gleich häufig vorgenommen. Auch die Therapie-Abbrüche aufgrund von Nebenwirkungen waren mit 4,7% beziehungsweise 5,4% gleich häufig [3].

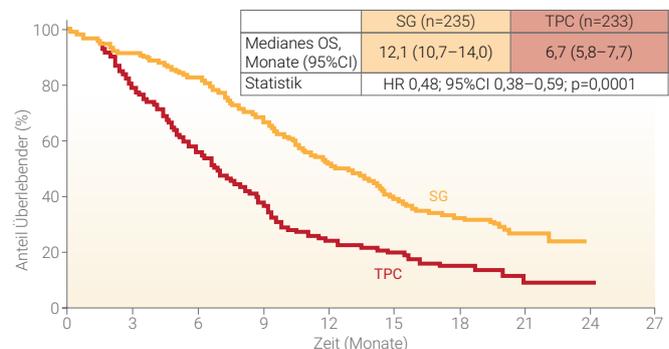


Abbildung 3: Überlebensvorteil von Patientinnen in der ASCENT-Studie, die mit Sacituzumab Govitecan (SG) behandelt wurden. TPC Therapie nach Wahl des Arztes, bestehend aus Eribulin, Vinorelbin, Gemcitabin oder Capecitabin. Adaptiert nach [3].

Beim SABCS 2020 wurde eine explorative Subgruppenanalyse präsentiert, die zeigen konnte, dass SG – unabhängig vom Level der Trop-2-Expression auf den Tumorzellen – der Chemotherapie überlegen ist. Die Trop-2-Expression stellt also keinen Biomarker dar, dessen Nachweis Voraussetzung für eine Therapie mit SG wäre. Vielmehr ist aufgrund der überzeugenden Effektivitätsdaten Sacituzumab Govitecan der neue Standard beim vorbehandelten mTNBC [6].

Sacituzumab Govitecan wird – sobald es auch in Europa zugelassen ist – der neue Standard bei Patientinnen mit vorbehandeltem mTNBC.

Neues zur Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren

Mit Olaparib und Talazoparib befinden sich zwei PARP-Inhibitoren in der Zulassung beim metastasierten, in der Keimbahn BRCA1- oder BRCA2-mutierten Mammakarzinom. Die Frage, ob es neben den Keimbahnmutationen von BRCA1 und BRCA2 noch weitere Biomarker gibt, die eine Wirksamkeit von PARP-Inhibitoren beim metastasierten Mammakarzinom vorhersagen können, wird in zahlreichen klinischen Studien überprüft. Erstmals wurden nun Daten publiziert, die tatsächlich den Einsatz von PARP-Inhibitoren jenseits der BRCA1/2-Keimbahnmutationen rechtfertigen könnten. Bei der ASCO-Jahrestagung 2020 ließen in diesem Zusammenhang die Ergebnisse der Phase-II-Studie TBCR 048 (Olaparib Expanded) aufhorchen. 54 Patientinnen mit metastasierter Brustkrebskrankung, bei denen entweder

- Keimbahnmutationen in homologen -Rekombinations-assoziierten Genen außerhalb BRCA1/2 oder
- somatische Mutationen in BRCA1/2 oder anderen homologen Rekombinations-assoziierten Genen vorlag,

mit Olaparib als Monotherapie behandelt. Es zeigte sich, dass 9 von 11 Patientinnen mit einer Keimbahnmutation im PALB2-Gen und 8 von 16 Patientinnen mit einer somatischen BRCA1/2-Mutation ein klinisch relevantes Ansprechen auf die Olaparib-Monotherapie aufwiesen. Patientinnen mit einer alleinigen ATM- oder CHEK2-Keimbahnmutation sprachen auf die Therapie nicht an. Trotz der geringen Fallzahl sprechen die mittlerweile im JCO voll publizierten Daten [16] klar dafür, dass sowohl bei einer somatischen BRCA1- oder -2-Mutation als auch bei einer Keimbahnmutation im PALB2-Gen die Indikation einer PARP-Inhibitor-Therapie beim metastasierten Mammakarzinom besteht.

Olaparib ist nicht nur bei Keimbahnmutation im BRCA1/2-Gen, sondern auch beim Nachweis einer somatischen BRCA1/2-Mutation oder beim Vorliegen einer PALB2-Keimbahnmutation wirksam.

Alpelisib bei PIK3CA-positiven Tumoren (HR-positiv, HER2-negativ)

Beim ESMO-Kongress 2020 wurden die Gesamtüberlebensdaten der SOLAR-1-Studie präsentiert. Sie ist die Zulassungsstudie für Alpelisib, den ersten, mittlerweile auch in Deutschland zugelassenen PIK3CA-Inhibitor. 572 postmenopausale Frauen, deren fortgeschrittene Erkrankung unter einer Therapie mit Aromatasehemmer progredient verlief, wurden 1:1 randomisiert in eine Therapie mit Alpelisib plus Fulvestrant oder Placebo plus Fulvestrant. Die Auswertung erfolgte getrennt nach PIK3CA-Status.

Bereits in einer früheren Auswertung hatte sich für Alpelisib ein PFS-Vorteil von 5 Monaten in der PIK3CA-positiven Kohorte gezeigt. Jetzt wurde auch ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben nachgewiesen: Alpelisib führte zu einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 31,4 auf 39,3 Monate: HR 0,86; 95%CI 0,64–1,15; $p=0,15$ [2]. Der nachgewiesene Effekt ist zwar statistisch

nicht signifikant, jedoch klinisch relevant. Alpelisib ist zugelassen in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von postmenopausalen Frauen sowie Männern mit einem Hormonrezeptor(HR)-positiven, HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom mit PIK3CA-Mutation nach endokriner Therapie; nicht jedoch nach CDK4/6-Inhibitor-Therapie in Kombination mit einem Aromatasehemmer. Denn in der SOLAR-1-Studie war die Zahl der Patientinnen mit dieser Vortherapie mit einem Anteil von <10% zu gering gewesen.

Mittlerweile wurden in der BYLieve-Studie aber Daten generiert, die zeigen, dass die Wirksamkeit von Alpelisib auch nach einer Vortherapie mit einem CDK4/6-Inhibitor gegeben ist: BYLieve ist eine nicht verblindete Phase-III-Studie mit 3 Kohorten. In Kohorte A wurden 127 Patientinnen mit PIK3CA-Mutation nach einer Progression unter CDK4/6-Inhibitor plus Aromatasehemmer mit der Kombination aus Fulvestrant und Alpelisib therapiert. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 11,7 Monaten war die Hälfte der Patientinnen noch ohne Progression, das mediane PFS betrug 7,3 Monate. In der Kohorte B wurden 115 Patientinnen mit PIK3CA-Mutation nach einer Progression unter CDK4/6-Inhibitor und Fulvestrant mit der Kombination aus Letrozol und Alpelisib behandelt. Mit einem medianen PFS von 5,7 Monaten und einer klinischen Benefit-Rate von 33% zeigte sich, dass diese Therapie vergleichbare Wirksamkeit mit anderen Drittlinien-Therapien nach CDK4/6-Inhibitor-Vorbehandlung hat [13, 14].

Bei Patientinnen mit PIK3CA-positiven Tumoren ist Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant oder Letrozol auch nach Vorbehandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor wirksam.

Beachtenswert ist, dass eine Therapie mit Alpelisib oft mit einer erhöhten metabolischen, gastrointestinalen und kutanen Toxizität einhergeht. In der SOLAR-1-Studie traten in 65% der Fälle Hyperglykämien auf, bei 33% in der Ausprägung Grad 3, bei 4% Grad 4. Weitere bedeutsame Grad-3-Toxizitäten waren Diarrhö (7%) und Hautausschlag (10%) [1]. Ein standardisiertes prophylaktisches Nebenwirkungsmanagement einschließlich Blutzuckermonitoring, diabetologischer Anbindung und Antihistaminikum-Prophylaxe ist deswegen essenziell bei der Betreuung der Patientinnen.

Blutzuckermonitoring und prophylaktisches Nebenwirkungsmanagement sind essenziell bei der Behandlung mit Alpelisib.

Fulvestrant oder Aromatasehemmer als Kombinationspartner eines CDK4/6-Inhibitors?

Die in der Vergangenheit oft kontrovers diskutierte, klinisch relevante Frage, ob Fulvestrant gegenüber einem Aromatasehemmer einen Vorteil als Kombinationspartner eines CDK4/6-Inhibitors besitzt, wurde auf der ASCO-Jahrestagung 2020 durch die Präsentation der Ergebnisse der PARSIFAL-Studie beantwortet. 486 Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem metastasiertem Mammakarzinom wurden 1:1 in eine Erstlinientherapie mit entweder Fulvestrant/Palbociclib oder Letrozol/Palbociclib randomisiert. Stratifiziert wurde nach viszeraler Metastasierung (ja/nein) und nach De-novo-Metastasierung (ja/nein). Es zeigte sich, dass Fulvestrant dem Aro-

23.

Herrschiinger

Hämato-Onkologie-Symposium



HÄMATOLOGIE
& ONKOLOGIE
DR. MAX HUBMANN

**Samstag,
20. März 2021
9:00 Uhr bis 14:00 Uhr**

Webinar mit virtueller Industrierausstellung



- Malignes Melanom
- Kolorektale Tumoren
- Kpf-Hals-Tumoren
- Akute Myeloische Leukämie
- Multiples Myelom
- Evidenzbasierte Komplementärmedizin

Sichern Sie sich Ihren Zugang zur
kostenfreien Teilnahme im Internet unter
www.herrschiinger-symposium.de

Screenherrschaft

TUMORZENTRUM
MÜNCHEN



Veranstalter: LUKON Gesundheitskommunikation, München, 089-820 737-0

matasehmer weder bezüglich PFS noch bezüglich OS überlegen ist (Abb. 4). Das mediane PFS für Letrozol/Palbociclib betrug 32,8 Monate, für Fulvestrant/Palbociclib 27,9 Monate: HR 1,13; 95%CI 0,89–1,45; p=0,321 (Abb. 4) [8].

Die Kombination aus Fulvestrant plus Palbociclib ist in der Erstlinientherapie der Kombination aus Letrozol plus Palbociclib nicht überlegen.

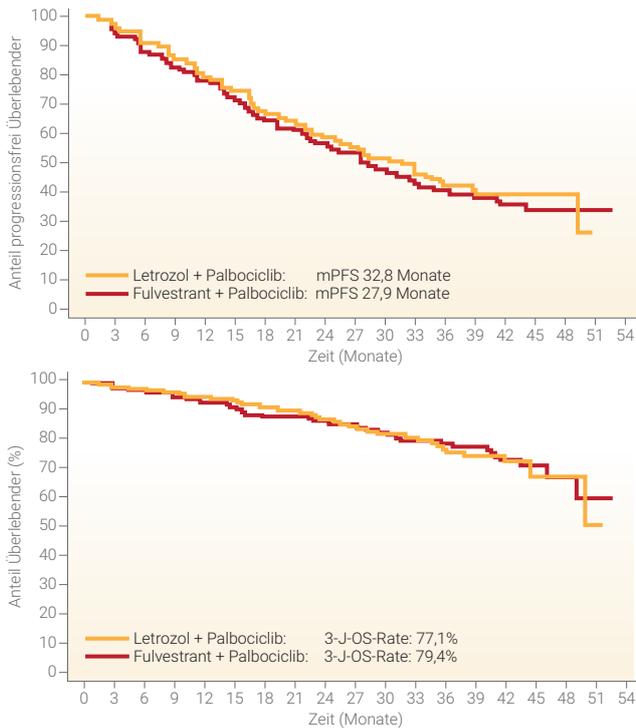


Abbildung 4: Progressionsfreies Überleben (oben) und Gesamtüberleben (unten) in der PARSIFAL-Studie. Zwischen den Kombinationen Letrozol/Palbociclib und Fulvestrant/Palbociclib ergibt sich zu beiden Parametern kein Unterschied. Adaptiert nach [8].

Tucatinib beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom

Tucatinib wurde von der FDA im April 2020 für die Therapie des vorbehandelten metastasierten HER2-positiven Mammakarzinoms in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin zugelassen. Die europäische Zulassung erfolgte Mitte Februar 2021. Bereits 2019 waren erste Ergebnisse der Zulassungsstudie HER2-CLIMB veröffentlicht worden [12].

612 Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die alle bereits eine Behandlung mit Trastuzumab, Pertuzumab und T-DM1 erhalten hatten, wurden in dieser Studie 2:1 randomisiert, und zwar entweder in Tucatinib, Trastuzumab plus Capecitabin oder in Placebo, Trastuzumab plus Capecitabin. Die Patientinnen hatten vor Studieneinschluss im Durchschnitt 3 Vortherapien erhalten. Bei der Erstauswertung ergab sich ein medianes PFS von 7,8 Monaten im Tucatinib-Arm und eines von 5,6 Monaten im Kontrollarm (HR 0,54; 95%CI 0,42–0,71; p<0,001) sowie ein beachtenswerter, statistisch signifikanter OS-Vorteil von mehr als 4 Mo-

naten: 21,9 Monate versus 17,4 Monate: HR 0,66; 95%CI 0,50–0,88; p=0,005 [12]. Vor Therapiebeginn musste bei jeder Patientin ein cMRT durchgeführt werden. Darauf aufbauend wurden sowohl Patientinnen mit bekannten, ehemals vorbehandelten und jetzt stabilen Hirnmetastasen eingeschlossen als auch Patientinnen mit aktiven Hirnmetastasen, die aktuell nicht mit Strahlentherapie behandelt werden mussten.

Bei der ASCO-Jahrestagung 2020 wurden die bemerkenswerten Outcome-Daten dieser Patientengruppe präsentiert: Die Zunahme von Tucatinib verdoppelte die intrakranielle Ansprechrate und reduzierte das Risiko für einen ZNS-Progress um zwei Drittel [7]. Bezogen auf alle Patientinnen mit Hirnmetastasen verlängerte Tucatinib das mediane Gesamtüberleben von 12,0 auf 18,1 Monate: HR 0,58; 95%CI 0,40–0,85; p=0,005. Noch ausgeprägter fiel der Effekt bei den 174 Patientinnen mit aktiven Hirnmetastasen aus (Abb. 5): Das ZNS-progressionsfreie Überleben wurde von 4,4 Monaten auf 9,9 Monate verlängert, das mediane Gesamtüberleben wurde fast verdoppelt von 11,6 Monate auf 20,7 Monate [7]. Tucatinib ist damit der erste Tyrosinkinase-Inhibitor, der eine Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patientinnen mit Hirnmetastasen beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom zeigt. Als Tucatinib-spezifische Nebenwirkungen standen in HER2-CLIMB vor allem Diarrho (Grad-3-Diarrho bei 12% der Patientinnen) und Leberwert-erhöhungen im Vordergrund.

Tucatinib in Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin ist eine neue, wirksame Behandlungsoption bei vorbehandelten Patientinnen mit metastasiertem, HER2-positivem Brustkrebs.

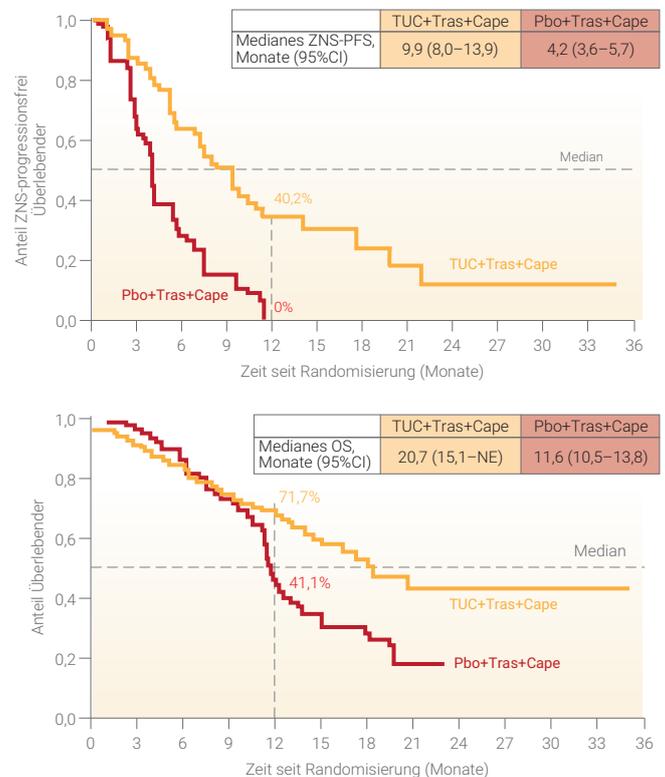


Abbildung 5: Progressionsfreies Überleben (oben) und Gesamtüberleben (unten) von Patientinnen mit aktiven Hirnmetastasen in der Studie HER2-CLIMB. Cape Capecitabin, Pbo Placebo, Tras Trastuzumab, TUC Tucatinib. Adaptiert nach [7].

Mammakarzinom

Trastuzumab Deruxtecan beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom

Nach den bahnbrechenden Ergebnissen, die im Vorjahr zum neuen Wirkstoff-Antikörper-Konjugat Trastuzumab Deruxtecan publiziert worden waren [10], wurde auch diese Substanz von der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA bereits im Dezember 2019 zugelassen. Im Rahmen der Destiny-Breast-01-Studie wurden 254 stark vorbehandelte Patientinnen mit Trastuzumab Deruxtecan behandelt (alle Patientinnen hatten bereits T-DM1 erhalten). Vor Kurzem wurden nun die Effektivitäts- und Nebenwirkungsdaten aus der Studie bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 20,5 Monaten aktualisiert. Die Dauer des Ansprechens betrug beeindruckende 20,8 Monate, das mediane PFS 19 Monate und das mediane Gesamtüberleben 24,6 Monate. In Anbetracht der Tatsache, dass alle Patientinnen der Destiny-Breast-01-Studie intensiv vorbehandelt waren, sind dies sehr erstaunliche Ergebnisse. Die europäische Zulassungsbehörde hat sich daraufhin veranlasst gesehen, erstmals das Verfahren einer vorläufigen Zulassung auf Grundlage von Ergebnissen einer einarmigen Studie zu eröffnen; so besteht Hoffnung, dass Trastuzumab Deruxtecan im Laufe des Jahres 2021 auch in Europa verordnungsfähig wird.

Von klinischer Bedeutung sind auch die aktualisierten Ergebnisse bezüglich der Grad-4-Nebenwirkung der interstitiellen Lungenerkrankung: Die Großzahl der Pneumonitiden trat innerhalb des ersten Behandlungsjahres auf. In der verlängerten Beobachtung traten nur drei neue Fälle einer solchen Nebenwirkung auf. Dies kann als Hinweis darauf interpretiert werden, dass es sich bei dieser relevanten Neben-

wirkung nicht um eine kumulative Toxizität handelt. Insgesamt beträgt die Häufigkeit der tödlich verlaufenden Pneumonitis im Rahmen der Destiny-Breast-01-Studie 2,7% [11].

Die klinisch bedeutsame Nebenwirkung der Pneumonitis bei Trastuzumab Deruxtecan tritt vor allem innerhalb des ersten Behandlungsjahres auf.

Zusammenfassung

Das Jahr 2020 brachte uns eine Reihe von klinisch relevanten Studienergebnissen, die direkt in den klinischen Alltag bei der Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs eingeführt werden sollten. Das Armamentarium an wirksamen und verfügbaren Medikamenten wurde erneut erweitert. Immer größere Bedeutung erlangt dabei die vorausschauende Therapie-Planung einschließlich der rechtzeitigen molekularen Klassifizierung der Tumoren (BRCA1/2-Testung, PIK3CA-Testung bei der HR-positiven Patientin, PD-L1-Testung bei der TNBC-Patientin). Die neu in die Therapie eingeführten Medikamente Sacituzumab Govitecan, Tucatinib und Trastuzumab Deruxtecan haben überzeugende Effektivitätsdaten bei gleichzeitig gut einschätzbarem und behandelbarem Nebenwirkungsprofil gezeigt. Im Falle von Sacituzumab Govitecan sollte versucht werden, vorbehandelten Patientinnen entweder über die Teilnahme an Studien oder über individuelle Kostenzusage-Anträge bei den Krankenkassen den Zugang zu dieser in den USA bereits zugelassenen Therapie zu ermöglichen.

15

Literatur

- André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. SOLAR-1 Study Group (2019) Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*;380(20):1929-1940
- André F, Ciruelos EM, Juric D, et al. (2021) Alpelisib plus fulvestrant for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from SOLAR-1. *Ann Oncol* 32(2):208-217. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.011. Epub 2020 Nov 25
- Bardia A, Tolaney SM, Loirat D, et al. (2020) ASCENT: A randomized phase III study of sacituzumab govitecan vs treatment of physician's choice in patients with previously treated metastatic triple-negative breast cancer. *ESMO Congress*, abstr LBA17
- Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, et al. (2020) KEYNOTE-355: Randomized, double-blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*; 38:15_suppl, 1000-1000
- Emens LA, Adams S, Barrios CH (2020) LBA16 - Impassion130: Final OS analysis from the pivotal phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel vs placebo + nab-paclitaxel in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*; 31 (suppl_4): S1142-S1215
- Hurvitz SA, Tolaney SM, Punie K, et al. (2020) Biomarker evaluation in the phase 3 ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *SABCS 2020*, abstr GS3-06
- Lin NU, Borges V, Anders C, et al. (2020) Intracranial Efficacy and Survival With Tucatinib Plus Trastuzumab and Capecitabine for Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer With Brain Metastases in the HER2CLIMB Trial. *J Clin Oncol*;38(23):2610-2619
- Llobart-Cussac A, Pérez-García JM, Bellet M, et al. (2020) PARSIFAL: A randomized, multicenter, open-label, phase II trial to evaluate palbociclib in combination with fulvestrant or letrozole in endocrine-sensitive patients with estrogen receptor (ER)[+]/HER2[-] metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 38:15_suppl, 1007-1007
- Miles DW, Gligrov J, André F, et al. (2020) LBA15 - Primary results from Impassion131, a double-blind placebo-controlled randomised phase III trial of first-line paclitaxel (PAC) ± atezolizumab (atezo) for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol*; 31(suppl_4) 1142-1215
- Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. (2020) Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 382(7):610-621
- Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. (2020) Updated results from DESTINY-breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2 positive metastatic breast cancer. *SABCS 2020*, abstr PD3-06



Dieser Beitrag ist am 26. Februar 2021 im TJM-Jahrbuch erschienen.

Das Werk ist als E-Book für Mitglieder des Tumorzentrums München kostenlos verfügbar. Download-Code anforderbar unter tzmuenchen@med.uni-muenchen.de.

- Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. (2019) Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*382(7):597-609
- Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. (2020) Alpelisib (ALP) + fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) + aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. *J Clin Oncol* 38, no. 15_suppl, 1006-1006
- Rugo HS, Lerebours F, Juric D, et al. (2020) Alpelisib + letrozole in patients with PIK3CA-mutated, hormone-receptor positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-)advanced breast cancer (ABC) previously treated with a cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor (CDK4/6i) + fulvestrant: BYLieve study results. *SABCS 2020*, abstr PD2-07
- Rugo HS, Schmid P, Cescon DW, et al. (2020) Additional efficacy endpoints from the phase 3 KEYNOTE-355 study of pembrolizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line therapy for locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer. *SABCS 2020*, abstr GS3-01
- Tung NM, Robson ME, Venz S, et al. (2020) TBCRC 048: Phase II Study of Olaparib for Metastatic Breast Cancer and Mutations in Homologous Recombination-Related Genes. *J Clin Oncol*. 38(36):4274-4282

Die erste CAR-T-
Zelltherapie bei
ALL und DLBCL¹

I AM KYMRIAH®

Bei der abgebildeten Person handelt es sich nicht um einen Patienten, sondern ein Testimonial.

1. KYMRIAH® 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion.

Kymriah® 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ Zellen Infusionsdispersion. ▼ **Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung.** **Wirkstoff:** Tisagenlecleucel. **Zus.-setz.:** Arzneil. wirks. Bestand.: Jeder Ethenylvinylacetat(EVA)-Infusionsbeutel m. Kymriah enthält d. Tisagenlecleucel-Zell-Dispersion in einer chargenabhäng. Konz. an genet. veränderten autologen T-Zellen, d. einen gegen CD19 gerichteten chimären Antigenrezeptor exprimieren (CAR-positive lebensfähige T-Zellen). 1 oder mehrere Infusionsbeutel enth. insg. 1,2 x 10⁶ bis 6 x 10⁸ CAR-positive lebensfähige T-Zellen. Sonstige Bestandteile: Glucose, Natriumchlorid, Humanalbumin-Lsg., Dextran 40 zur Injekt., Dimethylsulfoxid, Natriumgluconat, Natriumacetat, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Natrium-N-Acetyltrypthophanat, Natriumcaprylat, Aluminium, Wasser f. Injektionszwecke. **Anwend.:** Behandl. v. Kdr. u. Jugendl. u. jungen erw. Pat. im Alter bis einschl. 25 Jahren mit refraktärer od. rezidivierter (Rezidiv nach Transplantation od. zweites od. späteres Rezidiv) akuter lymphat. B Zell Leukämie (ALL), sowie von erw. Pat. mit rezidiviertem od. refraktärem diffus großzelligem B Zell Lymphom (DLBCL) nach zwei od. mehr Linien einer syst. Therapie. **Geg.-anz.:** Überempfindl. gegen d. Wirkstoff od. einen d. sonst. Bestandteile. **Geg.-anz. d. Chemotherapie zur Lymphozytendepletion sind zu beachten.** **Nebenw.:** *Sehr häufig:* Infektionen - nicht näher spezifizierte Pathogene, virale Infektionen, bakterielle Infektionen, Pilzinfektionen. Anämie, Blutung, febrile Neutropenie, Neutropenie, Thrombozytopenie (>28 Tage anhaltende Zytopenien mögl.). Zytokin-Freisetzungssyndrom (häuf. 1-10 Tage nach Infusion), Hypogammaglobulinämie. Verminderter Appetit, Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypomagnesiämie, Hypokalzämie, Angst, Delirium, Schlafstörungen. Kopfschmerzen, Enzephalopathie. Arrhythmie. Hypotonie, Hypertonie. Husten, Dyspnoe, Hypoxie. Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung, Abdominalschmerzen. Ausschlag. Arthralgie. Akute Nierenschädigung. Fieber, Müdigkeit, Ödem, Schmerzen, Schüttelfrost. Verringerte Lymphozytenzahl, Verringerte Anzahl weißer Blutzellen, Verringertes Hämoglobin, Verringerte Neutrophilenzahl, Verringerte Thrombozytenzahl, Erhöhte Aspartat-Aminotransferase. *Häufig:* Hämophagozytische Lymphohistiozytose, Leukopenie, Panzytopenie, Koagulopathie, Lymphopenie. Reakt. im Zusammenh. mit einer Infusion, Graft-versus-Host-Reaktion. Hypoalbuminämie, Hyperglykämie, Hyponatriämie, Hyperurikämie, Hypervolämie, Hyperkalzämie, Tumor-Lyse-Syndrom, Hyperkaliämie, Hyperphosphatämie, Hypernatriämie, Hypermagnesiämie. Schwindel, Periphere Neuropathie, Tremor, Motorische Funktionsstörung, Krampfanfälle, Sprachstörungen, Neuralgie, Ataxie. Sehstörung. Herzversagen, Herzstillstand. Thrombose, Kapillarlecksyndrom. Schmerzen im Oropharynx, Lungenödem, Nasenverstopfung, Pleuraerguss, Tachypnoe, Akutes respiratorisches Distress-Syndrom. Stomatitis, Abdominale Distension, Trockener Mund, Aszites. Hyperbilirubinämie. Pruritus, Erythem, Hyperhidrose, Nachtschweiß. Rückenschmerzen, Myalgie, Schmerzen des Muskel- u. Skelettsystems. Grippeähnliche Symptome, Astenie, Multiorganversagen. Erhöhte Alanin-Aminotransferase, Erhöhtes Bilirubin im Blut, Gewichtsverlust, Erhöhtes Serum-Ferritin, Verringertes Fibrinogen im Blut, Erhöhter INR-Wert (*international normalised ratio*), Erhöhtes Fibrin-D-Dimer, Verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut, Verlängerte Prothrombinzeit. *Gelegentlich:* B-Zell-Aplasie. Ischämischer Hirninfarkt. Hitzewallungen. Lungeninfiltration. **Warnhinw.:** Enthält Natrium. Enthält Dextran 40 und Dimethylsulfoxid. Beh. Pat. dürfen weder Blut, Organe, Gewebe noch Zellen spenden. **Verschreibungspflichtig.** **Weit. Hinweise:** Siehe Fachinformation(en). Stand: März 2020 (MS 04/20.3). **Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, 90429 Nürnberg.** Tel.: (0911) 273-0, Fax: (0911) 273-12 653. www.novartis.de

Prof. Dr. med. Michael von Bergwelt im Gespräch mit Ludger Wahlers



„Auch in COVID-19-Zeiten müssen wir bei CAR-T-Zell-Patienten keinerlei Abstriche machen.“

Für Patienten mit rezidivierten/refraktären aggressiven B-Zell-Lymphomen und für solche mit rezidivierter/refraktärer B-Linien-ALL hat die Therapie mit chimären Antigen-Rezeptor-T-Zellen, kurz CAR-T-Zellen, neue Perspektiven eröffnet. Im August 2018 wurden in Europa die ersten zwei CAR-T-Zelltherapieprodukte zugelassen, seit Herbst 2018 sind sie in Deutschland verfügbar. Ein gutes Vierteljahr später wurde in der Medizinischen Klinik III des LMU Klinikums der erste Patient mit CAR-T-Zellen behandelt. Haben sich die hohen Erwartungen in diese neue Therapieform erfüllt? Ist die CAR-T-Zelltherapie Hype oder Hope, oder vielleicht sogar beides? Professor Michael von Bergwelt, Direktor der Medizinischen Klinik III am LMU Klinikum hat sich den Fragen der Redaktion gestellt.

Herr Professor von Bergwelt, welche Kompetenzen sind notwendig, wenn man in einem Zentrum CAR-T-Zelltherapie anbieten möchte?

■ Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie fordert dazu drei Schlüsselqualifikationen: man muss fit sein in Zelltherapie, über die jeweiligen krankheitsspezifischen Kompetenzen verfügen, und auch in Intensivmedizin muss man sich auskennen. Aus meiner Sicht kommt ein funktionierendes Netzwerk hinzu, denn CAR-T-Zelltherapie ist immer eine interdisziplinäre Anstrengung, bei der viele zeitkritische

Prozesse koordiniert werden müssen. Sie waren im Januar 2019 republikweit das erste Zentrum, das für beide CAR-T-Zelltherapie-Produkte zertifiziert wurde. Das ist richtig, wir arbeiten hier sowohl mit Tisagenlecleucel als auch mit Axicabtagene Ciloleucel. Bis zur Zertifizierung war es allerdings ein langer Weg, für die entsprechende Vorbereitung haben wir auch gut und gerne 18 Monate benötigt. Aber der Aufwand hat sich gelohnt? Auf jeden Fall. Wir haben in den vergangenen zwei Jahren mehr als 50 Patienten behandelt und etwa genauso viele zusätzliche Anfragen bearbeitet. Die wichtigste Indikation ist das diffus großzellige B-Zell-Lymphom, kurz DLBCL, dann folgt die akute lymphatische Leukämie.

Wie sind Sie an Ihre ersten Patienten gekommen?

■ Es hatte sich Ende 2018 schnell herumgesprochen, dass in München jetzt die CAR-T-Zelltherapie verfügbar ist, und aus der ganzen Republik wurden Patienten zu uns geschickt, und zwar in erster Linie solche, für die das neue Behandlungsverfahren sozusagen die letzte Hoffnung darstellte. Wir haben viele dieser Patienten auch aufgenommen, zwischenzeitlich allerdings genauere Eingangsvoraussetzungen formuliert.

Was heißt das konkret?

■ Patienten mit Tumoren in einer starken Proliferationsphase sind keine geeigneten CAR-T-Zellpatienten. Bei starker Proliferation ist das Risiko zu groß, diese Patienten

noch während des Herstellungsprozesses – also dem etwa vierwöchigen Zeitraum zwischen Leukapherese, Transduktion und Expansion – zu verlieren. Bei Patienten mit stark proliferierenden Tumoren versuchen wir deshalb zunächst eine Art Bridging-Therapie, um das Wachstum zumindest weitgehend zum Stillstand zu bringen. Allerdings beurteilt man auch das von außen nicht immer richtig, und so kann es in Einzelfällen passieren, dass die Wachstumskinetik des Tumors größer ist als die der T-Zellen. Solchen Patienten lässt sich dann leider auch mit einer CAR-T-Zelltherapie nicht mehr helfen.

Was sind die Kriterien für den Behandlungserfolg?

■ Entscheidend ist die Frage, wie viele Patienten ansprechen und wie viele längerfristig in eine Remission gelangen. Maßstab sind für uns da die beim ASH 2020 präsentierten 4-Jahresdaten der Zulassungsstudien. Da zeigt sich, dass etwa 40% der Patienten ein Plateau, sprich eine langfristige Remission erreichen.

Das sind die bei der ASH-Jahrestagung präsentierten Daten. Wie sehen die Daten Ihres Zentrums aus?

■ Auf den ersten Blick sind unsere Daten mit etwa einem Drittel langfristiger Remission ein wenig schlechter. Allerdings muss man sich die Einschlusskriterien ansehen, die für behandelte Patienten galten. Etwa 60% der bislang in unserem Zentrum behandelten Patienten hätten die Einschlusskriterien der Zulassungsstudien

schlicht gerissen. Mit anderen Worten: Die bei uns behandelten Patienten hatten eine im Durchschnitt wesentlich schlechtere Ausgangsposition – und trotzdem hat ein Drittel von ihnen nachweislich und anhaltend profitiert. Ein Ergebnis, das sich sehen lassen kann und sich mit den Real-World-Daten führender Zentren deckt.

Insgesamt aber kann man den Eindruck gewinnen, dass es bei der CAR-T-Zelltherapie nicht so schnell vorwärts gegangen ist wie ursprünglich angenommen.

■ Das ist richtig, wir kommen in Deutschland insgesamt, aber auch in unserem Zentrum nicht auf die Fallzahlen, die wir mal erwartet haben. Rein rechnerisch kann man ja prüfen, wie viele Patienten in den zugelassenen Indikationen sich in der dritten Line befinden. Ursprünglich ist man davon ausgegangen, dass etwa 60% dieser Patienten Kandidaten für eine CAR-T-Zelltherapie sein würden. Im Verfahren zur frühen Nutzenbewertung durch den gemeinsamen Bundesausschuss war man von jährlich etwa 600 Patienten mit rezidiviertem/refraktärem aggressiven B-NHL und von 50 bis 65 Patienten mit rezidivier-

ter/refraktärer B-Linien-ALL ausgegangen. Diese Zahlen erreichen wir in Deutschland aber nur etwa zur Hälfte.

Woran liegt das?

■ Zum einen sicher an logistischen Herausforderungen. Die Prozesse und die Netzwerke, die für eine CAR-T-Zelltherapie notwendig sind, müssen ständig überprüft und optimiert werden. Da ist sicher immer noch Luft nach oben. Zum anderen müssen Patienten, die potenziell profitieren könnten, auch an die entsprechenden Zentren überwiesen werden.

Und das geschieht zu selten?

■ Wir erleben bei Kolleginnen und Kollegen, die sich in der ambulanten Betreuung von Krebspatienten engagieren, durchaus Vorbehalte gegenüber der CAR-T-Zelltherapie, eine Umfrage der DGHO aus dem Mai 2020 bestätigt diese Haltung auch. Nicht wenige sind der Ansicht, dass das Verfahren zu riskant und für das Gesundheitssystem auch zu teuer ist. Das Risiko-Argument müssen wir im Einzelfall mit potenziellen Zuweisern diskutieren, das ist unsere Pflicht. Und da wird man dann gemeinsam zu einer Bewertung des

individuellen Nutzen-Risiko-Profiles kommen. Das Kostenargument ist allerdings eines, das von den Kostenträgern ja schon weitgehend abgearbeitet worden ist. Es gibt einen eindeutigen Zulassungstext, und damit auch eine definitive Kostenübernahme.

■ Also sind die Vorbehalte der potenziellen Zuweiser unbegründet?

Wir müssen kostenbewusst arbeiten, und angesichts eines Verfahrens, das allein etwa eine Viertelmillion Euro an Materialkosten verschlingt, verstehe ich gut, dass man ins Nachdenken kommt; denn die Ressourcen im Gesundheitssystem sind endlich – wie uns die gerade grassierende Pandemie drastisch vor Augen führt. Aber bei der Beurteilung, ob eine Therapieform berechtigt ist oder nicht, muss man sich vor allem die Zahlen anschauen: Wenn ich mit einem Verfahren mehr als ein Drittel der Patienten heilen – sprich langfristig in Remission bringen – kann, und wenn ich vielen weiteren Patienten Lebenszeit mit guter Lebensqualität verschaffe, dann halte ich das Verhältnis von Aufwand und Ergebnis für adäquat.

Trotz alledem gibt es Raum für Verbesserungen.

■ Ohne Zweifel. Man darf ja nicht vergessen, dass die CAR-T-Zelltherapie bislang immer nur in einem Worst-Case-Szenario durchgeführt wurde, will sagen: Wir haben in allen Indikationen in der letzten Therapielinie begonnen und damit einen guten proof of principle für die Wirksamkeit von veränderten autologen T-Zellen geliefert. Die Studien, beispielsweise mit DLCL-Patienten, die jetzt laufen, testen das Verfahren in der Zweit- und Erstlinie. Da gehen wir von noch höheren Erfolgsquoten aus.

Warum sollte das so sein?

■ Weil die T-Zell-Qualität im Verlauf der Erkrankung immer schlechter wird, wegen des Tumorprogresses und wegen der absolvierten aggressiven Therapien. Schlechtere T-Zell-Qualitäten in der Leukapherese bedeuten auch schlechtere CAR-T-Zellen in der Therapie.

Sie plädieren also für einen sehr viel früheren Einsatz von CAR-T-Zelltherapien im Krankheitsverlauf?

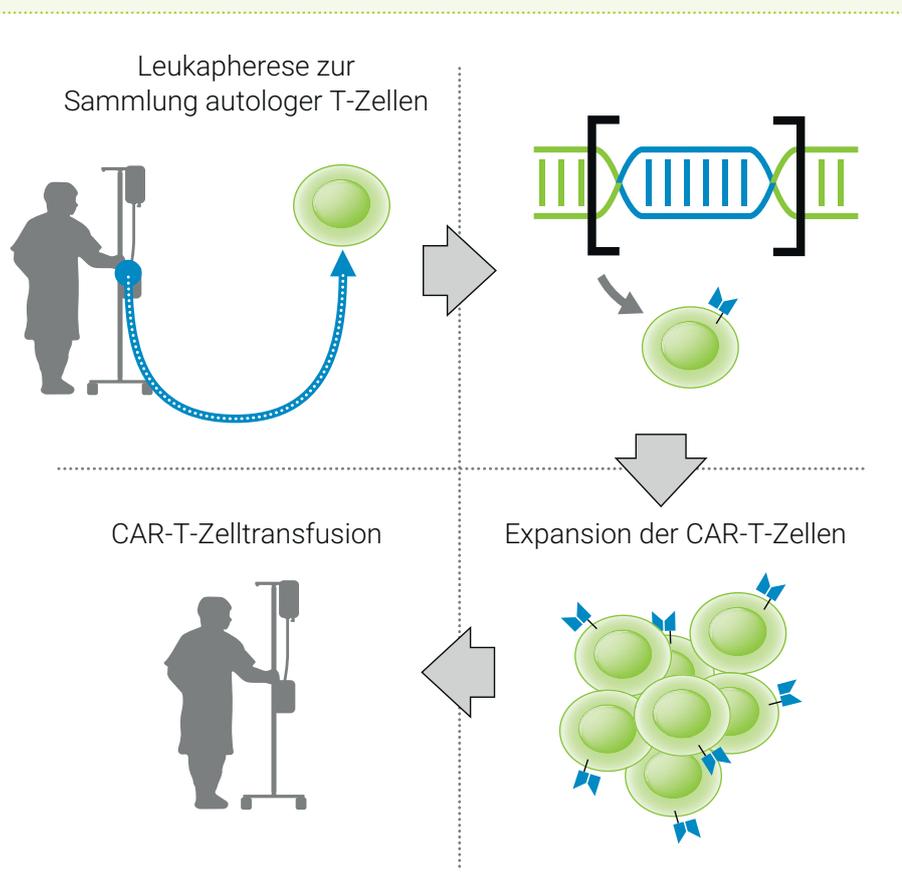


Abbildung 1: Prinzip der CAR-T-Zelltherapie.

■ Ich plädiere dafür, das genau zu prüfen, was ja im Augenblick auch geschieht. Auch ein Kompromiss wäre aus meiner Sicht vorstellbar: Wenn bei Erstdiagnose eines aggressiven B-NHL die Vermutung für ein hohes Rezidivrisiko besteht, könnte man sofort eine Leukapherese durchführen, die so gewonnenen Zellen kryokonservieren, um bei Rezidivierung der Erkrankung frische leistungsfähige T-Zellen zur Verfügung zu haben. Was ich sagen will: Das Verbesserungspotenzial in der CAR-T-Zelltherapie ist geradezu mit Händen zu greifen. Da sollten wir dranbleiben.

Dann lassen Sie uns über weitere mögliche Indikationen reden.

■ Gerne. Erst kürzlich ist Brexucabtagen Autoleucl zur Therapie des Mantelzelllymphoms zugelassen worden. Wir erwarten demnächst auch eine CAR-T-Zell-Zulassung für das Multiple Myelom.

In welcher Linie?

■ Auch da wird nach wie vor in den hinteren Linien geprüft. Myelom-Patienten können von einer CAR-T-Zelltherapie mit BCMA als Target auch in der Sechst- und Siebtlinie noch profitieren. Aber in beiden neuen Indikationen sind natürlich Studien im Gange, die den Einsatz in vorderen Linien untersuchen.

Sie haben in einem anderen Gespräch vor etwa drei Jahren schon einmal angedeutet, dass möglicherweise auch das maligne Melanom – also ein erster solider Tumor – für eine CAR-T-Zelltherapie geeignet sein könnte.

■ Sie haben Recht, das Konzept für eine entsprechende Studie habe ich wissenschaftlich schon mit entwickelt, als ich noch in Köln war, und die Corona-Pandemie hat das Projekt noch einmal verzögert. Aber es gibt hier endlich eine gute Nachricht: Seit Mitte Januar sind wir aktiviertes Zentrum für die BMBF-Studie zum CAR-T-Zell-Einsatz beim Melanom. Die Rekrutierung von Patienten hat gerade begonnen, und zwar in enger Abstimmung mit der Dermatookologie am LMU Klinikum.

Was genau bedeutet Abstimmung?

■ Es wird eine klare Rollenverteilung zwischen der Med III und der Dermato-

onkologie geben: Die Kolleginnen und Kollegen dort schlagen uns möglicherweise geeignete Patienten vor. Nach einem entsprechenden Screening würden wir die studienmäßige Behandlung hier in der Med III durchführen, und nach schätzungsweise drei bis vier Wochen kehrt die Patientin oder der Patient wieder in die Dermatookologie zurück. Für Follow-Up-Untersuchungen würden wir uns in regelmäßigen Abständen mit den Kolleginnen und Kollegen dort in Verbindung setzen. Wir freuen uns sehr auf diese interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Sehen Sie weitere Indikationen bei soliden Tumoren?

■ Es laufen demnächst weitere Studien an, beispielsweise bei HPV-positiven Tumoren, da werden wir in nächster Zeit mehr dazu sagen können. Die Botschaft lautet: Bei CAR-T-Zellen tut sich eine Menge, und eben auch im Bereich solider Tumoren, wenn auch zurzeit ausschließlich auf Forschungsebene.

Dann kommen wir zum Schluss noch einmal zurück auf die Routineversorgung in der CAR-T-Zelltherapie. Haben Sie auch in Zeiten von COVID-19 Kapazitäten frei?

■ Unbedingt. Wir sind zwar sehr stark beteiligt an der Versorgung von COVID-19-Patienten, aber das klare Votum des Klinikum-Vorstands lautet: Bei Verfahren, die es in anderen Häusern nicht gibt, also auch und gerade bei der CAR-T-Zelltherapie, gibt es quasi keine Einschränkungen, da haben wir nicht ein einziges Bett abgeben müssen. Gleichzeitig verfügen wir über allerhöchste Sicherheitsstandards: Alle Mitarbeitenden sind geimpft und unterziehen sich mehrmals wöchentlich einem PCR-Test.

Inwieweit ist der CAR-T-Zell-Bereich bei Ihnen denn ausgelastet? Zu 30, 50 oder 70 Prozent?

Seit Mitte Januar sind wir aktiviertes Zentrum für die BMBF-Studie zum CAR-T-Zell-Einsatz beim Melanom.

■ Das kann man so nicht sagen. Wir werden CAR-T-Zellpatienten nicht ablehnen. Wir halten genügend Kapazitäten vor, aber die Betten stehen natürlich nicht leer. Im Zweifelsfall sind wir dazu aufgefordert zu priorisieren, das ist letztlich ja auch der universitäre Auftrag. Will heißen: Wir würden beispielsweise einen Patienten mit einer extern gut behandelbaren Erkrankung in ein anderes Haus verlegen, um Kapazitäten für Patienten mit Indikationen zu schaffen, die ausschließlich in einem universitären Zentrum versorgt werden können. Auch in COVID-19-Zeiten müssen wir also bei CAR-T-Zell-Patienten keinerlei Abstriche machen.

Herr Professor von Bergwelt, haben Sie herzlichen Dank für das Gespräch.

Indikationen und derzeit zugelassene CAR-T-Zelltherapieprodukte

- rezidiertes/refraktäres diffus-großzelliges B-Zell-Lymphom (DLBCL) nach Versagen von mindestens zwei vorherigen Therapien (Tisagenlecleucel / Kymriah® und Axicabtagene Ciloleucel / Yescarta®)
- rezidierte/refraktäre B-Vorläufer-ALL nach Versagen von mindestens zwei vorherigen Therapien bis zu einem Alter von 25 Jahren (Tisagenlecleucel / Kymriah®)
- rezidiertes/refraktäres primär mediastinales B-Zelllymphom (PMBCL) nach Versagen von mindestens zwei vorherigen Therapien (Axicabtagene Ciloleucel / Yescarta®)
- rezidiertes/refraktäres Mantelzelllymphom (MCL) nach Versagen von mindestens zwei vorherigen systemischen Therapien, die einen BTK-Inhibitor einschließen (Brexucabtagen Autoleucl / Tecartus®)

TRAU DICH HERAUSZUFORDERN

NEU

Prostatakarzinom

Erster PARP-Inhibitor bei metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) mit BRCA1/2-Mutation*¹

- Lynparza® Filmtabletten verlängerten das mediane OS um 5,7 Monate vs. erneute Gabe einer neuen hormonellen Substanz**¹
- Lynparza® Filmtabletten verdreifachten das mediane rPFS auf 9,8 Monate vs. erneute Gabe einer neuen hormonellen Substanz#¹
- 80% der Patienten setzten die Behandlung ohne Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen fort##^{5,2}

* Bei Progress unter neuer hormoneller Substanz; ** Medianes OS: Lynparza® Filmtabletten mit 20,1 Monaten, 95%-KI (17,4–26,8) gegenüber erneuter Gabe neuer hormoneller Substanz mit 14,4 Monaten, 95%-KI (10,7–18,9); HR = 0,63, 95%-KI (0,42–0,95); # Medianes rPFS: Lynparza® Filmtabletten mit 9,8 Monaten, 95%-KI (7,6–11,3) gegenüber erneuter Gabe neuer hormoneller Substanz mit 3,0 Monaten, 95%-KI (1,8–3,6); HR = 0,22, 95%-KI (0,15–0,32); ## Kohorten A + B (BRCA1/2-, ATM- und 12 andere HRR-Mutationen) der PROfound-Studie. Die Zulassung für Lynparza® Filmtabletten in dieser Indikation ist in Deutschland auf Patienten mit BRCA1/2-Mutation beschränkt; § vs. 92% bei erneuter Gabe einer neuen hormonellen Substanz

OS: Gesamtüberleben; rPFS: Radiographisch progressionsfreies Überleben

1. Fachinformation Lynparza® 100 mg/-150 mg Filmtabletten, Stand November 2020. 2. Hussain M et al. New Engl J Med 2020 [Epub].

Lynparza® 100 mg Filmtabletten

Lynparza® 150 mg Filmtabletten

Wirkstoff: Olaparib. Verschreibungspflichtig. **Zusammensetzung:** Jede 100-mg-Filmtablette enthält 100 mg Olaparib. Jede 150-mg-Filmtablette enthält 150 mg Olaparib. **Sonstige Bestandteile:** Tablettkern: Copovidon, Hochdisperses Siliciumdioxid, Mannitol (Ph.Eur.), Natriumstearylfumarat (Ph.Eur.). Tablettüberzug: Hypromellose, Macrogol (400), Titandioxid (E171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172), Eisen(II,III)-oxid (E172) (nur 150 mg Tabletten). **Anwendungsgebiete:** **Ovarialkarzinom:** Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die: - Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) BRCA1/2-mutierten (in der Keimbahn und/oder somatisch), high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben. - Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem Platin-sensitiven Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms, Eileiterkarzinoms oder primären Peritonealkarzinoms, die auf eine Platin-basierte Chemotherapie ansprechen (vollständig oder partiell). Lynparza in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet für die: - Erhaltungstherapie von erwachsenen Patientinnen mit einem fortgeschrittenen (FIGO-Stadien III und IV) high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom, die nach einer abgeschlossenen Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen (vollständig oder partiell) haben und deren Tumor mit einem positiven Status der homologen Rekombinations-Defizienz (HRD) assoziiert ist. Der Status HRD-positiv ist definiert entweder durch eine BRCA1/2-Mutation und/oder genomische Instabilität. **Mammakarzinom:** Lynparza wird als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn angewendet, die ein HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom haben. Die Patienten sollten zuvor mit einem Anthrazyklin und einem Taxan im (neo)adjuvanten oder metastasierten Setting behandelt worden sein, es sei denn, die Patienten waren für diese Behandlungen nicht geeignet. Patienten mit Hormonrezeptor (HR)-positivem Mammakarzinom sollten außerdem eine Krankheitsprogression während oder nach einer vorherigen endokrinen Therapie aufweisen oder für eine endokrine Therapie nicht geeignet sein. **Adenokarzinom des Pankreas:** Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit Keimbahn-BRCA1/2-Mutationen, die ein metastasiertes Adenokarzinom des Pankreas haben und deren Erkrankung nach einer mindestens 16-wöchigen Platin-haltigen Behandlung im Rahmen einer Erstlinien-Chemotherapie nicht progredient war. **Prostatakarzinom:** Lynparza wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (new hormonal agent) umfasste, progredient ist. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil. Stillen während der Behandlung und 1 Monat nach Einnahme der letzten Dosis. **Nebenwirkungen:** Möglicherweise dringend ärztliche Behandlung ist erforderlich bei folgenden Nebenwirkungen: *Sehr häufig:* Anämie. *Gelegentlich:* Allergische Reaktionen, Angioödem. *Selten:* Erythema nodosum. *Andere Nebenwirkungen sind:* *Sehr häufig:* Übelkeit, Erbrechen, Fatigue (einschließlich Asthenie), Dyspepsie, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Dysgeusie, Schwindel, Husten, Dyspnoe, Diarrhö, Thrombozytopenie, Leukopenie, Neutropenie. *Häufig:* Hautausschlag, Dermatitis, Stomatitis, Schmerzen im Oberbauch, Lymphopenie, Anstieg des Kreatininwertes im Blut. **Gelegentlich:** Erhöhung des mittleren korpuskulären Volumens. **Weitere Hinweise:** siehe Fachinformation. **Pharmazeutischer Unternehmer:** AstraZeneca GmbH, 22876 Wedel, E-Mail: azinfo@astrazeneca.com, www.astrazeneca.de, Servicehotline für Produktanfragen: 0800 22 88 660. **Stand:** 04.2020. DE-29044/2020

PARP-Inhibition



Eine neue Option zur Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC)

Dr. med. Robert Tauber
Klinik und Poliklinik für Urologie am Klinikum rechts der Isar
der TU München

Seit November 2020 steht in Europa die PARP-Inhibition als neue Option zur Behandlung von bestimmten Patienten mit einem metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinom zur Verfügung. Voraussetzung ist eine Mutation im BRCA-1- oder -2-Gen. Damit ist auch für das Prostatakarzinom das Zeitalter der personalisierten Systemtherapie eröffnet.

Mutationen und andere genetische Veränderungen spielen eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Weiterentwicklung von Krebszellen. So erhöhen bestimmte Keimbahnmutationen das Risiko, eine Krebserkrankung zu entwickeln und somatische Genveränderungen machen eine Krebserkrankung erst möglich. Die Kanzerogenese ist ohne ständige genetische Modifikationen nicht denkbar. Beim Prostatakarzinom werden insbesondere Abweichungen im Androgenrezeptor-, im PI3K- und im WNT-Signalweg, aber auch in der Zellzyklusregulation beobachtet. Bei etwa 23% der Prostatakarzinompatienten wurden Mutationen im Bereich der DNA-Reparatur identifiziert [2, 12].

Mutationen in Genen für die DNA-Reparatur

In den vielen Millionen Zellen, aus denen wir bestehen, treten in der DNA teilweise zufällig, teilweise durch äußere Faktoren induziert, ständig Fehler auf. So kann es zu DNA-Einzelstrangbrüchen, Basenfehlpaarungen, fehlerhaften Einbauten und zu DNA-Doppelstrangbrüchen kommen. Für die verschiedenen Schäden stehen Reparaturmechanismen zur Verfügung, so dass der korrekte DNA-Strang wiederhergestellt werden kann. Während Poly(ADP-ribose)-Polymerasen (PARP) vor allem DNA-Einzelstrangbrüche wiederherstellen, ist die sogenannte homologe Rekombinationsreparatur (HRR) ein zentraler Reparaturmechanismus für DNA-Doppelstrangbrüche [11]. An der HRR sind zahlreiche DNA-Reparatur-Enzyme beteiligt. Die bis heute identifizierten Enzyme werden unter anderem von den Genen BRCA1, BRCA2, ATM, CDK12 und PALB2 kodiert [13, 4].

In den vergangenen Jahren wurde die große Bedeutung der BRCA1- und BRCA2-Gene für die Entstehung und Weiterentwicklung unter anderem des Mamma- und Ovarialkarzinoms erkannt, was zu einer

Intensivierung der Forschung im Bereich der DNA-Reparaturmechanismen führte. Man verstand, dass ein fehlerhaft arbeitender Reparaturmechanismus durch andere, korrekt funktionierende Mechanismen kompensiert werden kann. Als Folge kommt es allerdings zu einem häufigeren Auftreten von Mutationen, die für die Zelle nicht letal sind.

Fehlerhaft arbeitende DNA-Reparaturwerkzeuge therapeutisch nutzen

Die gesteigerte Mutationsrate kann zu Fehlregulationen in der Zelle und schließlich zur Entwicklung von Krebszellen führen. Eine vererbte Keimbahnmutation in HRR-Genen kann deshalb mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine Krebsentstehung verbunden sein. Andererseits können fehlerhaft arbeitende DNA-Reparaturwerkzeuge auch therapeutisch genutzt werden. Werden PARP-Enzyme durch PARP-Inhibitoren an ihrer Arbeit gehindert, können DNA-Einzelstrangbrüche nicht mehr ausreichend korrigiert werden. Als Folge kommt es zu einem vermehrten Auftreten von Doppelstrangbrüchen, die eigentlich von HRR-Enzymen repariert werden können. Sind HRR-Gene jedoch so mutiert, dass das entsprechende Enzym nicht mehr funktioniert, können die durch eine PARP-Inhibition vermehrt auftretenden DNA-Doppelstrangbrüche nicht mehr ausreichend korrigiert werden. Es kommt zu einer Anhäufung fataler DNA-Strangbrüche, was schließlich zum Zelltod führt. Eine therapeutische Anwendung von PARP-Inhibitoren ist deshalb vor allem dann sinnvoll, wenn bei Patienten eine Mutation in einem HRR-Gen nachgewiesen werden konnte [10, 7, 14].

In den letzten Jahren wurden zahlreiche PARP-Inhibitoren entwickelt. Einige sind bereits zur Therapie des metastasierten Mamma-, Ovarial- und Pankreaskarzinoms zugelassen. Dazu zählen die PARP-Inhibitoren Olaparib (Lynparza®), Niraparib (Zejula®), Rucaparib (Rubraca®) und Talazoparib (Talzenna®).

PARP-Inhibition zur Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms

Da Mutationen in HRR-Genen beim Prostatakarzinom verhältnismäßig häufig auftreten, wurden und werden zahlreiche Studien

initiiert, um die Wirkung von PARP-Inhibitoren beim Prostatakarzinom zu untersuchen. PARP-Inhibitoren werden in solchen Studien nicht nur als Einzelsubstanz eingesetzt, sondern auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen wie Immunonkologika oder Radio- ligandentherapien. Die Daten von größeren Phase-II- und -III-Studien wurden kürzlich publiziert, was schließlich im November 2020 zur Zulassung von Olaparib zur Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) nach Vorbehandlung mit einer modernen Hormontherapie führte. Voraussetzung für den Einsatz von Olaparib ist der Nachweis einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation. Im Folgenden werden wichtige Studien referiert, bei denen PARP-Inhibitoren als Einzelsubstanz beim mCRPC getestet wurden.

Niraparib in der GALAHAD-Studie (NCT02854436)

Bei dieser einarmigen, prospektiven, multinationalen Phase-II-Studie wurde der PARP-Inhibitor Niraparib (300 mg/d) bei Patienten mit einem mCRPC getestet. Voraussetzung war eine Vorbehandlung mit einer Taxan-basierten Chemotherapie und mit einer modernen Hormontherapie. Eine Mutation in einem HRR-Gen musste in einer Patientenplasmaprobe mittels Plasma-ctDNA-Test nachgewiesen sein. Das untersuchte Gen-Panel enthielt unter anderem die BRCA1- und BRCA2-Gene sowie das ATM-Gen. Als primärer Studienendpunkt wurde das objektive Therapieansprechen (ORR) bei Patienten mit einer biallelischen BRCA-Mutation ausgewählt. Erste Daten wurden auf dem ESMO-Kongress 2019 präsentiert [8].

165 Patienten konnten in die Studie eingeschlossen werden. Bei 81 dieser Patienten lag ein biallelischer DNA-Reparatur-Enzymdefekt vor (46 BRCA, 35 Nicht-BRCA). Die Gesamt-Ansprechraten (ORR) bei Patienten mit einer biallelischen BRCA-Mutation lag bei 41% (95%CI 23,5–61,1). Ein Abfall des PSA-Wertes um $\geq 50\%$ konnte durch die Therapie bei 50% der Patienten erreicht werden. Das mediane radiologische progressionsfreie Überleben (rPFS) beziehungsweise das Gesamtüberleben (OS) betrug 8,2 (95%CI 5,2–11,1) beziehungsweise 12,6 (95%CI 9,2–15,7) Monate. Bei Patienten mit nichtbialleler BRCA-Mutation in den DNA-Reparaturgenen lag die ORR nur bei 9% (95%CI 1,1–29,2) bei einem PFS von 5,3 (95%CI 1,9–5,7) und

einem OS von 14 (95%CI 5,3–20,1) Monaten. Bei 98% der Studienpatienten trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Die häufigsten Grad-3/4-UE waren Anämie (n=47, 29%), Thrombozytopenie (n=24, 15%) und Neutropenie (n=12, 7%). Diese Nebenwirkungen waren mit Dosisreduktionen oder -unterbrechungen handhabbar. Die häufigsten nicht hämatologischen Grad-3/4-UE waren Fatigue und Rückenschmerzen (jeweils n=10, 6%).

Gegenwärtig wird eine Niraparib-Therapie in Kombination mit Abirateron/Prednison in Phase-III-Studien sowohl beim metastasierten hormonsensitiven (AMPLITUDE-Studie, NCT04497844) als auch beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (MAGNITUDE-Studie, NCT03748641) untersucht.

Talazoparib in der TALAPRO-1-Studie (NCT03148795)

Es handelt sich ebenfalls um eine einarmige, unverblindete, internationale Phase-II-Studie zur Untersuchung des PARP-Inhibitors Talazoparib (1mg/d). Einschlusskriterien waren auch hier ein mCRPC mit vorangegangener, Taxan-basierter Chemotherapie und moderner Hormontherapie sowie der Nachweis von Mutationen in HRR-Genen. Der primäre Studienendpunkt war das ORR nach RECIST-Kriterien. Erste Studiendaten wurden bei der ASCO-Jahrestagung 2020 gezeigt [6]. Das ORR für Patienten mit BRCA1/2-Mutationen (n=46) lag ähnlich wie bei Niraparib in der GALAHAD-Studie bei 41,5%. Ein Abfall des PSA-Wertes um $\geq 50\%$ konnte bei 60,9% dieser Patienten erreicht werden. Da die Anzahl der Patienten mit anderen HRR-Genmutationen gering war, erscheint eine differenzierte Bewertung der Studienergebnisse für diese Patientenkohorte schwierig.

Auch in der TALAPRO-1-Studie berichteten 96,5% der Patienten über behandlungsassoziierte Nebenwirkungen (TEAE). Bei 46,9% kam es zu Grad-3/4-Nebenwirkungen. Die häufigste Grad-3-Nebenwirkung war auch in dieser Studie eine Anämie (24,8%). Die weiteren Nebenwirkungen ähnelten dem Profil der GALAHAD-Studie.

Im Rahmen der Phase-III-Studie TALAPRO-2 wird aktuell eine Talazoparib-Therapie in Kombination mit Enzalutamid zur Behandlung von Patienten mit mCRPC untersucht (NCT03395197).

Impressum

TJM-News

ISSN: 1437-8019, © 2021 by Tumorzentrum München und LUKON Verlagsgesellschaft mbH, München

Redaktion

Prof. Dr. med. Volkmar Nüssler (verantwortlich),
Günter Löffelmann, Petra Möbius, Ludger Wahlers,
Tina Schreck (CvD), Anschrift wie Verlag

Anzeigen

Lisa Westermann (Fon: 089-820737-20; Lisa.WW@Lukon.de),
Anschrift wie Verlag

Herausgeber

Geschäftsführender Vorstand des Tumorzentrums München,
c/o Geschäftsstelle des Tumorzentrums München,
Pettenkoflerstraße 8 a, 80336 München,
Fon: 089-44005-2238, Fax: 089-44005-4787
tzmuemchen@med.uni-muenchen.de
www.tumorzentrum-muenchen.de

Vorsitzende

Prof. Dr. med. S. E. Combs, Direktorin der Radioonkologie und
Strahlentherapie am Klinikum rechts der Isar der TU München

1. stellvertretender Vorsitzender

Prof. Dr. med. V. Heinemann, Direktor Krebszentrum CCC^{LMU},
LMU Klinikum, stellvertretender Direktor des CCC München

2. stellvertretender Vorsitzender

Prof. Dr. med. T. Kirchner,
Direktor des Pathologischen Instituts der LMU

Schatzmeister

Prof. Dr. med. F. Bassermann, Direktor der III. Med. Klinik
und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar der TU München

Berater des Schatzmeisters

Ernst G. Wittmann, Leiter der Stiftungsverwaltung an der LMU

Direktor CCC^{LMU} und CCC München

Prof. Dr. med. H. Algül, Direktor Krebszentrum CCC^{LMU},
Klinikum rechts der Isar der TU München

Leitung TRM

Prof. Dr. med. J. Engel, Tumorregister München,
Klinikum der Universität München, Großhadern

Geschäftsführender Koordinator

Prof. Dr. med. V. Nüssler (Anschrift wie Herausgeber)

Verlag

LUKON Verlagsgesellschaft mbH,
Landsberger Straße 480 a, 81241 München,
Fon: 089-820 737-0, Fax: 089-820 737-17
E-Mail: TJM-News@Lukon.de, www.lukon-verlag.de

Layout und Illustration

Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Bildnachweis

Seite 4: Manuela Hoehstetter, München;
Seite 18: Marion Subklewe, München. Alle Grafiken und
Illustrationen: Charlotte Schmitz, 42781 Haan

Abonnement

Die TJM-News erscheint viermal jährlich zum Einzelpreis von
4,00 €. Der Preis für ein Jahresabonnement beträgt 15,00 €.

Die genannten Preise verstehen sich zuzüglich Versandkosten:
Inland 3,00 €, Ausland: 12,00 €. Die Bezugsdauer beträgt ein Jahr.
Der Bezug verlängert sich automatisch um ein weiteres Jahr, wenn
das Abonnement nicht spätestens sechs Wochen vor Ablauf des
Bezugsjahres schriftlich gekündigt wird. Für Mitglieder des
Tumorzentrums München ist der Bezug der TJM-News kostenfrei.

Urheber- und Verlagsrecht

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und
Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Mit Annahme des
Manuskripts gehen das Recht zur Veröffentlichung sowie die Rechte
zur Übersetzung, zur Vergabe von Nachdruckrechten, zur elektro-
nischen Speicherung in Datenbanken, zur Herstellung von Sonder-
drucken, Fotokopien und Mikrokopien an den Verlag über. Jede
Verwertung außerhalb der durch das Urheberrechtsgesetz festgelegten
Grenzen ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig. In der unau-
geforderten Zusendung von Beiträgen und Informationen an den
Verlag liegt das jederzeit widerrufliche Einverständnis, die zugesandten
Beiträge beziehungsweise Informationen in Datenbanken einzustellen,
die vom Verlag oder Dritten geführt werden.

Druck

Flyeralarm, 97080 Würzburg; Printed in Germany

Auflage 2.500 Exemplare

Rucaparib in der TRITON-2-Studie

Wieder handelt es sich um eine einarmige, multizentrische, internationale, unverblindete Phase-II-Studie. Untersucht wurde eine Therapie mit dem PARP-Inhibitor Rucaparib (1200 mg/d) bei Patienten mit einem mCRPC nach Taxan-basierter Chemotherapie und moderner Hormontherapie. Voraussetzung war wieder eine nachgewiesene Mutation in einem DNA-Reparatur-Gen (unter anderem BRCA1/2 und ATM). Die primären Studienendpunkte waren das ORR nach RECIST-Kriterien oder ein PSA-Abfall um $\geq 50\%$ für Patienten ohne Messläsionen nach RECIST. Die Daten der Studie wurden bereits publiziert [1, 3].

Unter 62 Patienten mit BRCA1/2-Mutationen und Messläsionen konnte bei 43,5% (95%CI 31,0–56,7) ein Therapieansprechen (ORR) erreicht werden. Ein PSA-Abfall von $\geq 50\%$ fand sich bei insgesamt 54,8% (95%CI 45,2–64,1) der Patienten. Die häufigsten Therapieassoziierten Nebenwirkungen waren auch in dieser Studie Anämie (25,2% Grad 3), Fatigue, Übelkeit, Leberwerterhöhung, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Thrombozytopenie, Erbrechen und Durchfall. Basierend auf den Studiendaten wurde Rucaparib im Mai 2020 von der FDA zur Therapie des mCRPC nach Taxan-basierter Chemotherapie und moderner Hormontherapie in der Vorgeschichte sowie bei Nachweis einer BRCA1/2-Mutation in den USA zugelassen.

Momentan wird Rucaparib in Phase-III-Studien sowohl als Monotherapie (TRITON-2-Studie, NCT02975934) als auch in Kombination mit Enzalutamid (CASPAR-Studie) zur Therapie des mCRPC untersucht.

Olaparib in der PROFOUND-Studie (NCT02987543)

Bei der PROFOUND-Studie handelt es sich um eine positive Phase-III-Studie. Die Daten wurden auf großen, internationalen Kongressen präsentiert und im New England Journal of Medicine veröffentlicht [5, 9].

Bei Patienten mit einem mCRPC und nachgewiesener HRR-Gen-Mutation wurde nach vorangegangener moderner Hormontherapie

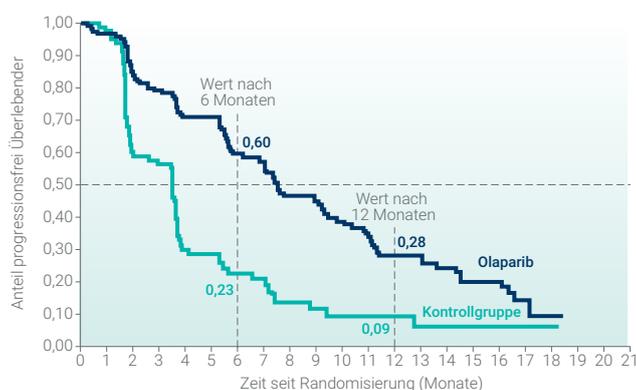


Abbildung 1: Bildgebungs-gestützt festgestelltes progressionsfreies Überleben in Kohorte A der PROFOUND-Studie. Die Kontrollgruppe erhielt eine Hormontherapie nach Behandler-Wahl (Enzalutamid oder Abirateron). Adaptiert nach [5].

eine Therapie mit dem PARP-Inhibitor Olaparib (600 mg/d) mit der Therapie mit einem anderen modernen Hormonmedikament verglichen (Abirateron → Enzalutamid, Enzalutamid → Abirateron). Eine Taxan-basierte Chemotherapie in der Vorgeschichte war erlaubt, war aber keine notwendige Voraussetzung. Für die Studie wurden zwei Kohorten gebildet. In die Kohorte A wurden Patienten mit BRCA1/2- oder ATM-Mutationen eingeschlossen (n=245). Patienten mit anderen HRR-Gen-Mutationen wurden in die Kohorte B aufgenommen (n=142). Es erfolgte eine 2:1-Randomisierung in Studien- und Kontrollarm. Als primärer Studienendpunkt wurde das radiographische, progressionsfreie Überleben (rPFS) der Kohorte A definiert. Die Patientencharakteristika waren zwischen den verschiedenen Studienarmen ausgeglichen. Bei etwa zwei Dritteln der Patienten war in der Vorgeschichte eine Taxan-basierte Chemotherapie durchgeführt worden. Viszerale Metastasen (zum Beispiel in Lunge oder Leber) fanden sich bei etwa einem Drittel der Patienten.

Die Therapie mit Olaparib führte in Kohorte A im Vergleich zum Kontrollarm zu einer hochsignifikanten Verlängerung des rPFS: 7,39 versus 3,55 Monate (HR 0,34; 95%CI 0,25–0,47; $p < 0,0001$, Abb. 1). Bei der Subgruppenanalyse zeigte sich in allen untersuchten Parametern ein Vorteil für Olaparib mindestens im Trend. Aufgrund der positiven Studiendaten wurde den Patienten in den Kontrollarmen bei einem Tumorprogress ein Cross-over in die Studienarme erlaubt, so dass bei 66% der Kontrollpatienten eine anschließende Olaparib-Therapie durchgeführt wurde.

Trotz dieses Cross-overs fand sich eine signifikante Verlängerung des OS für die Olaparib-Therapie in der Kohorte A: 19,1 versus 14,7 Monate (HR 0,69; 95%CI 0,50–0,97; $p = 0,02$). Nach rechnerischer Berücksichtigung des Cross-overs lag die HR bei 0,42 (95%CI 0,19–0,91). Bei der Analyse der einzelnen Gen-Mutationen zeigte sich, dass die Patienten mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation von einer Olaparib-Therapie profitierten. Für ATM-, CDK12- oder CHEK2-Mutationen konnte allerdings kein Vorteil der Olaparib-Therapie nachgewiesen werden. Eine differenzierte Bewertung anderer DNA-Reparatur-Gen-Mutationen ist wegen der geringen Patientenzahlen nicht möglich. Bei der Analyse der klinischen Daten konnte für die Kohorte A gezeigt werden, dass durch eine Olaparib-Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe die Zeit bis zu einer Schmerzprogression signifikant verlängert werden kann.

95,3% der Olaparib-Patienten berichteten über unerwünschte Ereignisse und bei 50,8% traten \geq Grad-3-Nebenwirkungen auf. Im Vergleich dazu lag die Rate an Grad-3-Nebenwirkungen im Kontrollkollektiv bei 37,7%. Als häufigste Nebenwirkungen führte eine Olaparib-Therapie zu einer Grad-3-Anämie (21,5%), Übelkeit, Fatigue, Appetitstörung, Diarrhö, Erbrechen und Obstipation.

Aufgrund der positiven Studiendaten wurde Olaparib am 19. Mai 2020 durch die FDA für die USA und am 5. November 2020 durch die EMA und die europäische Kommission für die EU zur Therapie des mCRPC zugelassen. Bei der Zulassung wurde allerdings berücksichtigt, dass bei einer ATM-Gen-Mutation augenscheinlich kein Vorteil für eine Olaparib-Behandlung besteht. Es gilt deshalb folgende Zulassungssituation:

Olaparib wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresis-

tentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen (in der Keimbahn und/oder somatisch), deren Erkrankung nach vorheriger Behandlung, die eine neue hormonelle Substanz (*new hormonal agent*) umfasste, prognostisch ist.

Eine Olaparib-Therapie wird gegenwärtig in Phase-III-Studien in Kombination mit einer Abirateron/Prednison-Behandlung (PROpel-Studie, NCT03732820) und in Kombination mit dem PD-1-Antikörper Pembrolizumab (KEYLYNK-010-Studie, NCT03834519) zur Therapie des mCRPC untersucht.

Take-home Messages

- Mutationen in Genen für DNA-Reparatur-Enzyme sind für das Prostatakarzinom von zentraler Bedeutung.
- Studiendaten für das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom (mCRPC) weisen auf eine vielversprechende Wirksamkeit verschiedener PARP-Inhibitoren hin.
- Basierend auf den Daten der positiven Phase-III-Studie PROFOUND wurde im November 2020 mit Olaparib der erste PARP-Inhibitor zur Behandlung des mCRPC bei Patienten mit BRCA1/2-Mutationen in der europäischen Union zugelassen.
- Mit der Zulassung von Olaparib bei BRCA1/2-Mutationen wurde auch beim Prostatakarzinom das Zeitalter der personalisierten, molekularen Tumorthherapie erreicht.
- In zahlreichen Phase-III-Studien werden PARP-Inhibitoren derzeit sowohl als Mono- als auch als Bestandteil einer Kombinationstherapie zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom untersucht.

Literatur

- [1] Abida W, Campbell D, Patnaik A, et al. (2020) Non-BRCA DNA Damage Repair Gene Alterations and Response to the PARP Inhibitor Rucaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Analysis From the Phase II TRITON2 Study. *Clin Cancer Res* 26(11):2487-2496
- [2] Abida W, Cyrta J, Heller G, et al. (2019) Genomic correlates of clinical outcome in advanced prostate cancer. *PNAS* 16:11428-11436
- [3] Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. (2020) Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol* 38(32):3763-3772
- [4] Blackford AN, Jackson SP (2017) ATM, ATR, and DNA-PK: The Trinity at the Heart of the DNA Damage Response. *Mol Cell* 66(6):801-817
- [5] De Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. (2020) Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 382(22):2091-2102
- [6] De Bono JS, Mehra N, Higano CS, et al. (2020) TALAPRO-1: Phase II study of talazoparib (TALA) in patients (pts) with DNA damage repair alterations (DDRm) and metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) – updated interim analysis (IA). *J Clin Oncol* 38 (suppl; abstr 5566)
- [7] George A, Kaye S, Banerjee S (2017) Delivering widespread BRCA testing and PARP inhibition to patients with ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 14(5):284-296
- [8] Gershenson D, Miller A, Brady W, et al. (2019) 2738 - A Randomized Phase II/III Study to Assess the Efficacy of Trametinib in Patients with Recurrent or Progressive Low-Grade Serous Ovarian or Peritoneal Cancer. *Ann Oncol* 30 (suppl_5):v851-v934
- [9] Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. (2020) Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 383(24):2345-2357
- [10] Konecny GE, Kristeleit RS (2016) PARP inhibitors for BRCA1/2-mutated and sporadic ovarian cancer: current practice and future directions. *Br J Cancer* 115(10):1157-1173
- [11] Lord CJ, Ashworth A (2012) The DNA damage response and cancer therapy. *Nature* 481(7381):287-94
- [12] Robinson D, Van Allen EM, Wu Y-M, et al. (2015) Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 161(5):1215-1228
- [13] Roy R, Chun J, Powell S (2011) BRCA1 and BRCA2: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer* 12(1):68-78
- [14] Walsh CS (2015) Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecol Oncol* 137(2):343-350

14. Wintersymposium der LMU Frauenklinik

Mehr als 1 500 Teilnehmende waren virtuell dabei

Das virtuelle Format hinsichtlich Teilnehmerbeteiligung kein Nachteil sein muss, damit hatten die Initiatoren des 14. Wintersymposiums, Professorin Nadia Harbeck und Professor Sven Mahner, angesichts der vorangegangenen Erfahrungen durchaus gerechnet. Dass die Zahl der insgesamt Teilnehmenden sich aber etwa verdreifachen würde, das hat dann doch alle Erwartungen übertroffen: Mehr als 1500 Ärztinnen und Ärzte hatten sich registriert, bei einzelnen Sitzungen waren bis zu 550 Teilnehmende gleichzeitig „im Raum“.

Besonderen Anklang fand die Sitzung mit den Highlights zum frühen und metastasierten Mammakarzinom mit Berichten vom *San Antonio Breast Cancer Symposium* ebenso wie die Live-Diskussionsrunden in der Gynäkologischen Onkologie. Networking-Lounges boten Gelegenheit zum Austausch zwischen ärztlichen Kolleginnen und Kollegen aus Deutschland, Österreich und der Schweiz. Auch die Stände der Sponsoren waren gut besucht.

Das virtuelle Format kann die Präsenzfortbildung sicher nicht komplett ersetzen, aber es bietet gegenüber der klassischen Veranstaltungsform auch Vorteile: So waren im Vorfeld des Symposiums bereits Anfang Dezember 2020 nahezu 100 Vorträge aus der Klinik on demand, sprich als Video verfügbar – ein Angebot, das bei vielen Teilnehmern Appetit gemacht haben dürfte auf das Live-Symposium.

Im Dezember dieses Jahres findet das 15. Wintersymposium der LMU Frauenklinik statt, in welcher Form genau, darüber kann man sich zu gegebener Zeit informieren unter

www.wintersymposium-muenchen.de.

Highlights in der Hämatologie

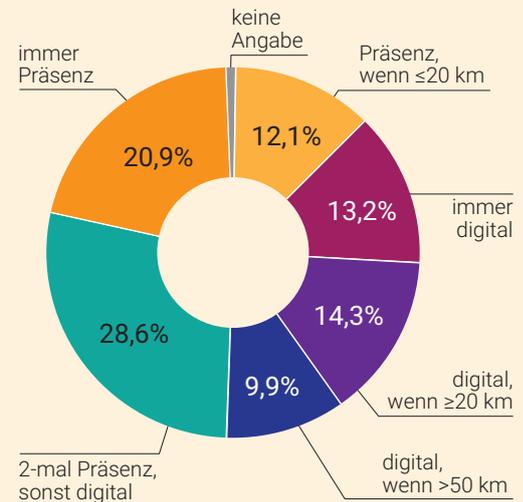
Erfolgreiche virtuelle Nachlese zur ASH-Jahrestagung 2020

Als eingeschworene fachliche Gemeinde gelten sie, die hämatologisch interessierten Ärztinnen und Ärzte, die sich auf Initiative der beiden III. Medizinischen Kliniken des LMU Klinikums und des Klinikums rechts der Isar zum Beginn jedes Kalenderjahres treffen, vor allem, um die Neuigkeiten zu diskutieren, die bei der Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie im Dezember zuvor präsentiert wurden. Und auch am 16. Januar 2021 zeigte sich, dass Online-Formate von mehr Interessierten erreicht werden als klassische Präsenzveranstaltungen. Professor Michael von Bergwelt konnte im Laufe des Vormittags bekannt geben, dass mehr als 450 Teilnehmer online waren. Sie hatten den Weg in den virtuellen Vortragsraum gefunden, der eingebettet war in eine den Verhältnissen in Großhadern nachempfundene grafische Umgebung.

Zum Vergleich: Bei den Präsenzveranstaltungen der vorangegangenen Jahre waren jeweils etwa 120 bis 140 Teilnehmende im Hörsaal.

Umfrage zum Veranstaltungsformat

Welche Fortbildungsformate werden Ärztinnen und Ärzte bevorzugen, wenn auch Präsenzveranstaltungen wieder möglich sein werden? Diese Frage war Teil einer Erhebung, die von den Veranstaltern nach den Highlights durchgeführt wurde. Danach würden etwa 21% der 126 Befragten in jedem Fall die Präsenzveranstaltung bevorzugen. Am anderen Ende des Spektrums waren 13%, die sich am liebsten immer nur digital fortbilden würden. Ein weiteres Viertel würde sich für die digitale Variante entscheiden, wenn der Veranstaltungsort mehr als 20 oder gar 50 Kilometer entfernt liegt.



Die mit 29% größte Gruppe wünscht sich der Befragung zufolge zweimal im Jahr eine Präsenzveranstaltung, alles andere sollte digital stattfinden.

Für die Highlights in der Hämatologie 2022 werden derzeit unterschiedliche Lösungen diskutiert. Falls die Infektionszahlen es zulassen, wird es auf jeden Fall eine Präsenzveranstaltung geben, möglich erscheint auch eine Hybrid-Lösung, bei der Teilnehmer im Hörsaal und Sponsoren sich im Foyer bewegen und beide Gruppen auch online präsent sein können.

TJM Essentials virtuell



Vorträge und Breakout Sessions beim 13. Jahreskongress des TJM



Im 13. Jahr seines Bestehens hat sich der Jahreskongress des Tumorzentrums München sozusagen neu erfunden. Lange hatten die Initiatoren um Professor Volkmar Nüssler gehofft, im Januar 2021 wieder ein Präsenzformat anbieten zu können, im November war dann aber klar, dass die TJM Essentials nur online stattfinden konnten. Auch hier wussten die Veranstalter einen wichtigen Vorteil digitaler Formate zu nutzen: Wohlwissend, dass die Interessen auch unter den Teilnehmern breit gestreut sind, entschloss man sich, die Veranstaltung in zwei halbe Tage zu teilen. Das wissenschaftliche Programm begann am späten Freitagnach-

mittag und zog sich bis in den Abend hinein, der zweite, ebenfalls gut besuchte Teil startete am Samstagvormittag.

Auch diese Maßnahme, verbunden mit dem im Vergleich zur Präsenzveranstaltung leichteren Zugang auch für auswärtige Besucher, hat sicher zum Teilnehmerrekord beigetragen: 660 Ärztinnen und Ärzte waren registriert, etwa 350 waren durchgängig gleichzeitig online.

Fortsetzung der Diskussion in Breakout Sessions

Großes Interesse galt auch dem Vortrag von Professor Clemens Wendtner von der München Klinik Schwabing, der in einem

sogenannten Hot-Spot-Vortrag ein Update zur COVID-19-Situation gab. Nach diesem Vortrag – wie nach allen anderen Sessions auch – machten die Teilnehmer rege von der Möglichkeit Gebrauch, mit Referierenden in einer eigenen Videochat-Sitzung neben dem Hauptprogramm weiter zu diskutieren.

Alle Vorträge werden bei Erscheinen dieser TJM/CCCM-News für registrierte Teilnehmer auch online verfügbar sein.

Der 14. Jahreskongress des Tumorzentrums München findet am 12. Februar 2022 statt, dann hoffentlich wieder live im Hörsaal A des Klinikums rechts der Isar.

Die Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrums München

Endokrine Tumoren

Herr Prof. Dr. H. Fürst
heinrich.fuerst@martha-maria.de

Ernährung und Krebs

Herr Prof. Dr. H. Hauner,
hans.hauner@tum.de

Gastrointestinale Tumoren

Herr Prof. Dr. J. Werner
jens.werner@med.uni-muenchen.de

Hirntumoren

Herr Prof. Dr. J.-C. Tonn
joerg.christian.tonn@med.uni-muenchen.de

Knochentumoren / Weichteilsarkome

Herr Prof. Dr. L. Lindner
lars.lindner@med.uni-muenchen.de

Kopf-Hals-Malignome

Herr Dr. Dr. G. Mast
gerson.mast@med.uni-muenchen.de

Leukämien und MDS

Herr Prof. Dr. K. Spiekermann
karsten.spiekermann@med.uni-muenchen.de

Maligne Lymphome

Herr Prof. Dr. M. Dreyling
martin.dreyling@med.uni-muenchen.de

Maligne Melanome

Herr PD Dr. C. Posch (komm.)
christian.posch@mri.tum.de

Maligne Ovarialtumoren

Herr Dr. A. Burges
alexander.burges@med.uni-muenchen.de

Mammakarzinome

Herr Dr. I. Bauerfeind
frauenklinik@klinikum-landshut.de

Multiple Myelom

Herr Prof. Dr. Ch. Straka
christian.straka@muenchen-klinik.de

Psycho-Onkologie

Frau Dr. F. Mumm
friederike.mumm@med.uni-muenchen.de

Supportive Maßnahmen in der Hämatologie und Onkologie

Frau Prof. Dr. C. Rieger
christina.rieger@med.uni-muenchen.de

Tumoren der Lunge und des Mediastinums

Herr Prof. Dr. R. M. Huber
pneumologie@med.uni-muenchen.de

Urogenitale Tumoren

Herr Dr. med. R. Tauber
robert.tauber@tum.de

Uterusmalignome

Frau Prof. Dr. D. Mayr
doris.mayr@med.uni-muenchen.de

AG Komplementärmedizin

Frau Prof. Dr. S. Combs
stephanie.combs@mri.tum.de

23. Herrschinger Hämato- Onkologie- Symposium

Samstag, 20. März 2021



Zum wissenschaftlichen Frühjahr gehört das Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium genauso dazu wie Herrsching zum Ammersee.

Auch wenn in diesem Jahr pandemiebedingt bereits zum zweiten Mal auf eine Begegnung in der Ammerseemetropole Herrsching verzichtet werden muss, lohnt es sich doch, digital „dicht dran“ zu sein. Sechs hochkarätige Referentinnen und Referenten berichten über praxisrelevante Neuigkeiten bei soliden Tumoren und bei hämatologischen Neoplasien. Das Programm reicht vom malignen Melanom über kolorektale Tumoren und Kopf-Hals-Gesichtschirurgie bis hin zur akuten myeloischen Leukämie und dem multiplen Myelom. Im Abschlussvortrag widmet sich der Neurologe und Arzt für Naturheilverfahren Wolfgang Doerfler

schließlich der Frage, ob Komplementärmedizin evidenzbasiert praktiziert werden kann.

Alle Teilnehmer des Symposiums erhalten ein attraktives Info-Paket, unter anderem bestehend aus der E-Book-Version des erst vor vier Wochen erschienenen TZM-Jahrbuchs 2021.

Die Bayerische Landesärztekammer zertifiziert die Veranstaltung mit 6 Fortbildungspunkten. Ärztinnen und Ärzte, die sich der Betreuung von Krebspatienten widmen, können das Symposium kostenfrei besuchen. Unbedingt erforderlich ist jedoch die vorherige Registrierung unter

www.herrschinger-symposium.de



Samstag, 17. April 2021

WISSEN gegen Krebs



Virtueller Patiententag des Tumorzentrums München
www.tzm-patiententag.de

Bewegung, Ernährung, Entspannung – das sind die drei Säulen des Wohlbefindens, auch für Krebspatienten. Diese Botschaft transportiert der Patiententag des Tumorzentrums München bereits seit Jahren. Am **17. April** sind die entsprechenden Vorträge eingebettet in ein umfangreicheres Programm, das sich in besonderer Weise mit der Lebenswirklichkeit von Krebspatienten auseinandersetzt. Unter anderem sind auch zwei Beiträge dem Thema COVID-19 gewidmet. Neben der Frage nach möglicherweise besonderen Infektionsrisiken und resultierenden Vorsichtsmaßnahmen steht die Möglichkeit der bevorzugten Impfung von Krebspatienten im Vordergrund.

Nach einem Plädoyer für regelmäßige körperliche Aktivität, die Spaß machen sollte, steht am Ende die Förderung der Genussfähigkeit im Vordergrund, wenn es laut Programm heißt: „Kochen und lecker essen mit Professor Nüssler“.

Die Anmeldung ist kinderleicht möglich unter www.tzm-patiententag.de. Anzugeben ist lediglich eine E-Mail-Adresse und der Nachname. Der Patiententag des TZM: sicher eine Aktion, die Sie Ihren Patienten guten Gewissens empfehlen können.

Neues Manual der Projektgruppe GI



Die interdisziplinären Projektgruppen des TZM trotzten den widrigen Umständen und setzen ihre Arbeit fort. Und es zeigt sich, dass auch virtueller Austausch zu konkreten Ergebnissen führen kann: die Projektgruppe „Gastrointestinale Tumoren“ unter Leitung von Prof. Dr. Jens Werner hat ihr aktuelles Manual präsentiert!

Es handelt sich bereits um die 10. Auflage der weit über München hinaus genutzten Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge gastrointestinaler Tumoren. Vor dem Jahreswechsel wurde das Manual digital vorgestellt. Aber nach wie vor ist es auch als gedrucktes Buch erhältlich.

Dieses traditionelle Medium wird oft bevorzugt, wenn es um vollständige, intensive Lektüre eines oder mehrerer Aufsätze geht. Nutzer*innen hingegen, die eine punktuelle Referenz suchen oder einen bestimmten Zusammenhang recherchieren möchten, kommen mit einem digitalen Zugang weiter.

Dieser steht TZM-Mitgliedern ebenfalls zur Verfügung. Unter <https://blaue-manuale.de> ist jetzt auch das neue Manual zu Tumoren des Verdauungsapparats eingestellt. Nach Anlage eines persönlichen Accounts kann auf derzeit drei Bände zugegriffen werden: neben dem neuen GI-Manual sind dies die aktuellen Manuale zu Tumoren der Lunge sowie zu malignen Lymphomen. Zu den nützlichen Features des Online-Zugangs gehört beispielsweise eine Stichwort-Suche über alle Bände hinweg.

Ein kurzes Tutorial zur Nutzung von TZM Manuale Online findet sich bei YouTube. Eine Online-Suche nach „TZM Manuale“ führt direkt dorthin.

Für Nachfragen und Anregungen dazu steht der Leiter des Zuckschwerdt Verlags, Dr. Jörg Meidenbauer unter meidenbauer@zuckschwerdtverlag.de gerne zur Verfügung.

Save the Date

Eine Auswahl kommender Fortbildungsveranstaltungen für Ärztinnen und Ärzte, die Krebspatienten betreuen.

■ Projekt- und Arbeitsgruppen-sitzungen

Die aktuellen Sitzungstermine der Projekt- und Arbeitsgruppen des Tumorzentrums München finden sich online unter www.tumorzentrum-muenchen.de/aerzte/projektgruppen.html.

■ 23. Herrschinger Hämato-Onkologie-Symposium

Samstag, 20. März 2021

www.herrschinger-symposium.de.

Siehe Ankündigung Seite 26.

■ ASPO-Symposium Gynäko-Onkologie

Mittwoch, 24. März 2021

Info unter ccc-muenchen@med.uni-muenchen.de. Anfragen an Frau Serap Tari (089-4400 57431)

■ ASPO-Symposium Uro-Onkologie

Mittwoch, 14. April 2021

Info unter ccc-muenchen@med.uni-muenchen.de. Anfragen an Frau Serap Tari (089-4400 57431)

■ Highlights 2021 vom amerikanischen Krebskongress

Freitag, 18. Juni 2021 / Samstag, 19. Juni 2021

www.onko-highlights.de. Berichte von der Jahrestagung der amerikanischen Gesellschaft für klinische Onkologie (ASCO). Initiator: CCC München. Anfragen an Frau Kirsten Wengmann (K.Wengmann@Lukon.de), 089-820 737-0.

■ Update in der Hämatologie

Lymphome, CLL, Myelom – Post-LUGANO 2021

Mittwoch, 14. Juli 2021

www.update-haematologie.de. Initiator: Medizinische Klinik III des LMU Klinikums. Anfragen an Frau Kirsten Wengmann (K.Wengmann@Lukon.de), 089-820 737-0.

■ Highlights 2021 vom europäischen Krebskongress

Donnerstag, 23. September 2021

www.esmo-highlights.de. Berichte von der Jahrestagung der europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie (ESMO). Initiator: CCC München. Anfragen an Frau Kirsten Wengmann (K.Wengmann@Lukon.de), 089-820 737-0.

ÜBERLEBENSERWARTUNG NEU DEFINIERT

mit KEYTRUDA® als Schlüssel für immer mehr Indikationen!

Q3W*
200 mg

Q6W*
400 mg

KEYTRUDA® als Monotherapie schafft Freiraum durch 9 Infusionen im Jahr mit Q6W

MELANOM^{a,b}

NSCLC^{c,d,k,l}

UROTHELKRZINOM^{f,g}

HNSCC^{h,i,n}

mCRC^j

NEU

cHL^e

RCC^m

www.keytruda.de

KEYTRUDA®
Pembrolizumab, MSD

Q3W = alle 3 Wochen; Q6W = alle 6 Wochen

KEYTRUDA® als Monotherapie bei Erwachsenen:

a mit fortgeschrittenem (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom; **b** zur adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III mit Lymphknotenbeteiligung nach vollständiger Resektion; **c** zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden NSCLC mit hoher Tumor-PD-L1-Expression (TPS $\geq 50\%$) ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen; **d** zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden PD-L1-positiven NSCLC (TPS $\geq 1\%$) nach vorheriger Chemotherapie. Patienten mit EGFR- oder ALK-positiven Tumormutationen sollten vor der Therapie mit KEYTRUDA® ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgerichtete Therapie erhalten haben; **e** beim rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphom nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) und Behandlung mit Brentuximab Vedotin (BV); oder nach Versagen einer Behandlung mit BV, wenn auto-SZT nicht in Frage kommt; **f** mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom mit PD-L1-kombiniertem positivem Score (CPS) ≥ 10 bei nicht für eine Cisplatin-basierte Therapie geeigneten Patienten in der Erstlinie; **g** mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom nach vorheriger Platin-basierter Therapie; **h** beim rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region (HNSCC) mit hoher Tumor-PD-L1-Expression (TPS $\geq 50\%$) und fortschreitender Krebskrankung während vorheriger Platin-basierter Therapie; **i** zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden HNSCC mit PD-L1-kombiniertem positivem Score (CPS) ≥ 1 ; **j** zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)

* Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Monotherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen oder 400 mg alle 6 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.

KEYTRUDA® als Kombinationstherapie bei Erwachsenen:

k mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- oder ALK-positiv Tumormutationen; **l** mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden plattenepithelialen NSCLC; **m** mit Axitinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms; **n** mit Platin- und 5-FU-Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden HNSCC mit PD-L1-kombiniertem positivem Score (CPS) ≥ 1

Die empfohlene Dosis von KEYTRUDA® als Teil einer Kombinationstherapie beträgt 200 mg alle 3 Wochen als intravenöse Gabe über 30 Minuten.



KEYTRUDA® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Pembrolizumab **Zusatzstoffe:** Arznei. wirtsch. Bestand.: 1 Durchstechfl. (4 ml) enth. 100 mg Pembrolizumab, 1 ml Konz. enth. 25 mg Pembrolizumab. **Sonst. Bestandteile:** L-Histidin, L-Histidindihydrochlorid-Monohydrat, Sacrose, Polysorbat 80 (E 433), Wasser für Injektionszwecke. **Anw.:** Als Monotherapie zur Behandlung d. fortgeschrittenen (nicht resezierbaren od. metastasierenden) Melanoms b. Erw. Als Monotherapie zur adjuvanten Behandl. des Melanoms im Tumorstadium III m. Lymphknotenbeteilig. nach vollst. Resektion bei Erw. Als Monotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (Tumor Proportion Score [TPS] $\geq 50\%$) ohne EGFR- od. ALK-positiv. Tumormutationen b. Erw. In Komb. m. Pemetrexed u. Platin-Chemotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden nicht-plattenepithelialen NSCLC ohne EGFR- od. ALK-positiv. Tumormutationen bei Erw. In Komb. m. Carboplatin u. entweder Paclitaxel od. nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden plattenepithelialen NSCLC bei Erw. Als Monotherapie zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden NSCLC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 1\%$) nach vorheriger Chemother. b. Erw. Pat. m. EGFR- od. ALK-positiv. Tumormutationen sollten vor. ebenfalls eine auf diese Mutationen zielgericht. Ther. erhalten haben. Als Monotherapie zur Behandl. d. rezidivierenden od. refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms (HL) b. Erw. nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) u. einer Behandl. m. Brentuximab Vedotin (BV), od. nach Versagen einer Behandl. m. BV, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Als Monotherapie zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden Urothelkarzinoms nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. Als Monotherapie zur Behandl. d. lokal fortgeschrittenen od. metastasierenden Urothelkarzinoms bei Erw., die nicht für e. Cisplatin-basierte Ther. geeignet sind u. deren Tumoren PD-L1 m. einem kombinierten positiven Score (CPS) ≥ 10 exprimieren. Als Monotherapie od. in Komb. m. Platin- u. 5-Fluorouracil(5-FU)-Chemother. zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden oder nicht resezierbaren rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region (HNSCC) b. Erw. m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 1). Als Monotherapie zur Behandl. d. rezidivierenden od. metastasierenden HNSCC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren (TPS $\geq 50\%$) und einem Fortschreiten der Krebskrankung während od. nach vorheriger Platin-basierter Ther. b. Erw. In Komb. m. Axitinib zur Erstlinienbehandl. d. fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (RCC) b. Erw. Als Monotherapie zur Erstlinienbehandl. d. metastasierenden Kolorektalkarzinoms (CRC) b. Tumoren m. hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) od. m. e. Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) b. Erw. **Gegenanz:** Überempf.-keit gg. d. Wirkstoff od. e. d. sonst. Bestand.

Vorsicht bei: Schwere Einschränkung d. Nierenfunkt.; moderater od. schwerer Einschränkung d. Leberfunkt. Melanose d. Auges. Anamnese bek. immunitätsvermittelte Myokarditis. Behandl. nach Risikoabwägung b. Pat. m.: aktiven ZNS-Metastasen; ECOG-Performance-Status ≥ 2 ; HIV-, HBV-, HCV-Infekt.; aktiven, system. Autoimmunerkrank.; interstit. Lungenkrankh.; einer früheren Pneumonitis d. system. Kortikoidbehandl. erforderter; schwerer Überempf.-keit gg. e. and. monoklonalen Antikörper in d. Anamnese; laufender Ther. m. Immunsuppressiva; schweren immunitätsvermittelten Nebenw. unter d. Anamnese (jegliche Grad 4 od. Grad 3 Toxizität); d. eine Kortikosteroid-Behandl. über mehr als 12 Wo. erforderter (mehr als 10 mg/Tag Prednison od. Äquivalent in entspr. Dosierung); aktive, infek.-erkrank.; Pat. d. unter vorhergeh. Krebsbehandl. m. immunsupprimierenden Arzneim. schwere od. lebensbedrohli. Nebenw. d. Haut hatten; Pat. d. ein solides Organtransplantat empfangen haben; Pat. m. allo-HSCT in Krankengesch. Hinw. zu Schwangersch./Stillzeit beachten. Unter den immunitätsvermittelten Nebenw. waren schwere Fälle u. Todesfälle. **Zusätzl. bei HNSCC:** Pat. m. vorheriger Strahlenther. **Zusätzl. bei klass. HL:** Pat. ≥ 65 J. Pat. m. rezidivierendem od. refraktärem klassischen HL, für die aus and. Gründen als dem Versagen einer Salvage-Chemother. eine auto-SZT nicht in Frage kommt. Bei allo-HSCT bei klassischem HL nach Ther. m. Pembrolizumab sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung (GVHD u. schwere Leberparenchymschädigung als Komplikation beobachtet). **Zusätzl. bei rezidiertem Stadium-III-Melanom, MSI-H- od. dMMR-CRC, fortgeschrittenem RCC, Erstlinienbehandl. bei NSCLC u. Erstlinienbehandl. bei HNSCC:** Pat. ≥ 75 J. **Zusätzl. bei Urothelkarzinom n. vorh. Platin-basierter Ther.:** Pat. m. schlechterer Prognose u./od. aggressiv. Krankheitsverl. **Bei Erstlinienbehandl. von NSCLC od. HNSCC m. PD-L1-exprimierenden Tumoren:** Nutzen u. Risiko e. Komb. m. Chemother. im Vgl. zu Pembrolizumab Monother. abwägen. **Nebenw.:** Monother.: *Sehr häufig:* Anämie, Hypothyreose, Vermind. Appetit, Kopfschm. Dyspnoe; Husten, Diarrhö; Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipat. Hautausschll.; Pruritus. Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie. Müdigk./Erschöpf.; Asthenie; Ödeme; Fieber. *Häufig:* Pneumonie. Thrombozytopenie; Lymphopenie; Neutropenie. Infusionsbed. Reakt. Hyperthyreose; Thyreoiditis. Hyponatriämie; Hypokaliämie; Hypokalzämie. Schlaflosigkeit. Schwindelgef.; periph. Neuropathie; Lethargie; Ge-

schmacksstör. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Hypertonie. Pneumonitis. Kolitis; Mundtrockenh. Schwere Hautreakt.; Erythem; trock. Haut; Vitiligo; Ekzem; Alopezie; akneiforme Dermatitis; Dermatitis. Schm. in d. Extremitäten; Myositis; Arthritis. Grippeähn. Erkrank.; Schüttelfrost. AST erhöht; ALT erhöht; Hyperkalzämie; alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Bilirubin im Blut erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. *Gelegentl.:* Leukopenie; Eosinophilie. Sarkoidose. Nebenniereninsuff.; Hypophy. sitis. Typ-1-Diabetes-mellitus. Epilepsie. Uveitis. Myokarditis; Perikarderguss; Perikarditis. Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Hepatitis. Lichenoid Keratose; Psoriasis; Papeln; Änd. d. Haarfarbe. Tendosynovitis. Nephritis. Amylase erhöht. *Selten:* Immuntrombozytopenie; hämolyt. Anämie; isolierte aplast. Anämie; hämophagozytische Lymphohistiozytose. Enzephalitis; Guillain-Barré-Syndrom; Myelitis; Myasthenie-Syndrom; Meningitis (aseptisch). Vogt-Koyanagi-Harada-Syndrom. Vaskulitis. Dünndarmparforation. TEN; SJS; Erythema nodosum. Sjögren-Syndrom. *Nicht bekannt:* Abstoßung e. soliden Organtransplantats. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. **B. Komb. m. Chemother.:** *Sehr häufig:* Anämie; Neutropenie; Thrombozytopenie. Hypokaliämie; vermind. Appetit. Schwindelgef.; Kopfschm.; periphere Neuropathie; Geschmacksstör. Dyspnoe; Husten, Diarrhö, Übelk.; Erbr.; Obstipat.; Abdominalschm. Hautausschll.; Alopezie; Pruritus. Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie. Müdigk./Erschöpf.; Asthenie; Fieber; Ödeme. Kreatinin im Blut erhöht. *Häufig:* Pneumonie. Fieberne Leukopenie; Leukopenie; Lymphopenie. Infusionsbed. Reakt. Hypothyreose; Hyperthyreose. Hyponatriämie; Hypokalzämie. Schlaflosigkeit. Lethargie. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Hypertonie. Pneumonitis. Kolitis; Mundtrockenh. Schwere Hautreakt.; Erythem; trock. Haut. Myositis; Schm. in d. Extremitäten; Arthritis. Nephritis; akutes Nierenvers. Schüttelfrost; grippeähn. Erkrank. Hyperkalzämie; ALT erhöht; AST erhöht; alkal. Phosphatase im Blut erhöht. *Gelegentl.:* Hypophy. sitis; Thyreoiditis; Nebenniereninsuff. Typ-1-Diabetes-mellitus. Epilepsie. Perikarderguss. Vaskulitis. Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Hepatitis. Psoriasis; akneiforme Dermatitis; Dermatitis; Vitiligo; Ekzem. Tendosynovitis. Bilirubin im Blut erhöht; Amylase erhöht. *Selten:* Eosinophilie. Myokarditis; Perikarditis. Änd. d. Haarfarbe; lichenoid Keratose; Papeln. Sjögren-Syndrom. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. **B. Komb. m. Axitinib:** *Sehr häufig:* Hypertyreose; Hypothyreose. Vermind. Appetit. Kopfschm.; Geschmacksstör. Hypertonie. Dyspnoe; Husten; Dysphonie. Diarrhö; Abdominalschm.; Übelk.; Erbr.; Obstipat. Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndr.; Hautausschll.; Pruritus. Muskuloskelett. Schm.; Arthralgie; Schm. in d. Extremitäten. Müdigk./Erschöpf.; Asthenie; Fieber. ALT erhöht; AST erhöht; Kreatinin im Blut erhöht. *Häufig:* Pneumonie. Anämie; Neutropenie; Leukopenie; Thrombozytopenie. Infusionsbed. Reakt. Hypophy. sitis; Thyreoiditis; Nebenniereninsuff. Hypokaliämie; Hyponatriämie; Hypokalzämie. Schlaflosigkeit. Schwindelgef.; Lethargie; periphere Neuropathie. Trock. Augen. Kardiale Arrhythmie (einschl. Vorhofflimmern). Pneumonitis. Kolitis; Mundtrockenh. Hepatitis. Schwere Hautreakt.; akneiforme Dermatitis; Dermatitis; trock. Haut; Alopezie; Ekzem; Erythem. Myositis; Arthritis; Tendosynovitis. Akutes Nierenvers. Nephritis. Ödeme; grippeähn. Erkrank.; Schüttelfrost. Alkal. Phosphatase im Blut erhöht; Hyperkalzämie; Bilirubin im Blut erhöht. *Gelegentl.:* Lymphopenie; Eosinophilie. Typ-1-Diabetes-mellitus. Myasthenie-Syndrom. Uveitis. Myokarditis. Pankreatitis; gastrointestinale Ulzeration. Änd. d. Haarfarbe; lichenoid Keratose; Papeln; Psoriasis; Vitiligo. Sjögren-Syndrom. Amylase erhöht. **Zusätzl.:** Hinw. zu Abw. bei Laborwerten beachten. **Warnhinw.:** Nicht schützen. **Hinw.:** Untersuch. der PD-L1-Tumor-Expression mittels eines validierten Tests bei Pat. m. NSCLC, HNSCC od. zuvor unbehandeltem Urothelkarzinom. Untersuch. des MSI-H/dMMR-Tumorstatus mittels eines validierten Tests b. Pat. m. CRC. Zuverlässige Verhütungsmethode b. Frauen im gebärf. Alter wahr. Behandl. u. bis min. 4 Mon. nach letzter Dosis. **Verschreibungs-pflichtig.** Stand: 01/2021a

Bitte lesen Sie vor Verordnung von KEYTRUDA® die Fachinformation!

Pharmazeutischer Unternehmer:
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Niederlande
Lokaler Ansprechpartner:
MSD Sharp & Dohme GmbH
Lindenplatz 1
85540 Haar

MSD
Infocenter

Tel. 0800 673 58 38
Fax 0800 673 673 299
E-Mail infocenter@msd.de

RCN: 000015708-DE; 000019693-DE