

WISSEN AKTUELL



ASCOSCOPY 2013 – Teil 2

Highlights von der ASCO Conference

ASCOScopy, die Veranstaltung der Schweizer Experten war traditionell bereits im 4. Jahr ein Highlight für sich. Acht angesehene Onkologen teilten ihre Kongresserfahrungen mit den zahlreichen Kollegen und Teilnehmern vor Ort. In viertelstündigen Kurzreferaten berichteten sie über den Onkologenkongress in Chicago – der dieses Jahr wiederum mehr als 50 000 Teilnehmer anlockte. Dieser professionelle Tagungs-Überblick wurde von Prof. Dr. med. Beat Thürlimann und PD Dr. med. Roger von Moos moderiert.

Wir fassen die Beiträge im zweiten Teil mit folgenden Themen zusammen: Lymphom, Myelom, Leukämie, Melanom und Karzinome des Thorax.

Lymphom

Post-Therapie-Überwachung beim diffusen grosszelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL): 644 Patienten wurden überwacht. Es wurden 109 Rückfälle festgestellt, bei 9 war kein Timing möglich, bei 62 (62%) erfolgte eine Frühevaluation wegen Symptomen, bei 38 (38%) wurde der Rückfall bei der Routinekontrolle festgestellt, bei

26 von ihnen auf Grund der klinischen Manifestationen, 12 waren asymptomatisch, und der Rückfall wurde durch Scannen entdeckt. Nur 1,5% wurden durch Scannen entdeckt. Die Zusammenfassung von Prof. Dr. med. Christoph Renner, Zürich, war:

- ▶ Nimm die Patientenanamnese auf
- ▶ Führe eine körperliche Untersuchung durch
- ▶ Vermeide Routinescans

Myelom

Prof. Renner stellte zwei Studien zu neuen Medikamenten vor:

- ▶ 8510-MM03; eine Phase-III-multizentrische, Open-Label-Studie, in der Pomalidomid (POM) plus niedrig dosiertes Dexamethason (LoDex) mit hochdosiertem Dexamethason (HiDex) bei rezidiviertem/refraktärem multiplem Myelom (RRMM) verglichen wird. Die Studie läuft noch. Die Behandlung mit Pomalidomid ist von der FDA gutgeheissen worden; die EMA hat am 31. Mai 2013 eine positive Beurteilung abgegeben, SwissMedic ist noch in der Evaluation.
- ▶ 8513: Wirkung von CMP, Carfilzomib (ZCFZ) plus Melphalan-Prednison (MP) auf Ansprechraten bei älteren Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom (NDMM); Ergebnisse einer Phase I/II-Studie.

Der neue Proteaseinhibitor Carfilzomib ist von der FDA gutgeheissen worden; die Beurteilung durch die EMA wird in Kürze erwartet. Ein Expanded-Access-Programm für die Schweiz ist in Vorbereitung. Es muss vermerkt werden, dass 4 bis 6% der Myelom-Patienten, die mit Proteaseinhibitoren behandelt werden, eine Herzinsuffizienz entwickeln.

Leukämie

In einer Phase-III-Studie wurde die Behandlung der CLL Ritu-ximab (R) plus Chlorambucil (Clb) oder Obinutuzumab (GA101) plus Chlorambucil versus Chlorambucil allein untersucht, die CLL11-Studie (BO21004).

| TAB. 1 Vergleich des neuen Proteaseinhibitors Carfilzomib mit anderen Proteaseinhibitoren | | | | |
|---|-----|-------|--------|-----------------------|
| Regimen | ORR | >VGPR | nCR/CR | UAW-bedingte Abbrüche |
| MPT | 76% | 36% | 27% | 35% |
| VMP | 71% | 41% | 30% | 33% |
| MPR | 80% | 45% | 33% | 24% |
| VMPT-VT | – | 59% | 38% | 22% |
| Rd | 70% | 40% | CR-4% | 19% |
| Car-MP | 91% | 56% | CR-6% | 8% |

| TAB. 2 CLL-Therapie: Rituximab oder GA101? | | | | |
|--|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | Stage 1a | | Stage 1b | |
| Total Stadium 1 N=589 | CLb N=118 | GClb N=238 | Clb N=118 | RCIb N=233 |
| Mediane Beobach- tungszeit (Mte) | 13.6 | 14.5 | 14.2 | 15.3 |
| ORR (%) | 30.2 | 75.5 | 30.0 | 65.9 |
| Komplettes Ansprechen | 0 | 22.2 | 0 | 8.3 |
| Medianes PFS | 10.9 | 23.0* | 10.8 | 15.7 |
| HR, p | 0.14; <0.0001 | | 0.32; <0.0001 | |
| Grad 3–5 unerwünschte Wirkungen während Behandlung | 41 | 67 | 41 | 46 |
| Infusionsbedingte Reaktion | – | 21 | – | 4 |
| Neutropenie | 15 | 34 | 15 | 25 |
| Infektionen | 11 | 6 | 11 | 6 |

*Noch unreif, < 20% mit Risiko beim medianen Zeitpunkt

Melanom

Studien zur Behandlung des Melanoms wurden von **Prof. Dr. med. Reinhard Dummer**, Zürich, präsentiert. In der AVAST-M-Studie wurde die adjuvante Therapie mit Bevacizumab bei Melanom-Patienten mit hohem Risiko für Rezidiv untersucht. Die vorgeplanten Zwischenergebnisse nach 48 Monaten waren:

| TAB. 3 Zwischenergebnisse nach 48 Monaten waren: | | |
|--|-------------|-----------|
| | Bevacizumab | Kontrolle |
| Tote | 140 | 146 |
| Gesamtüberlebensrate (1 Jahr) | 95% | 95% |
| Gesamtüberlebensrate (2 Jahre) | 82% | 82% |
| Hazard Ratio (95% KI): 0.97 (0.781.22); p-Wert: 0.76 | | |

In einer doppelblinden randomisierten Phase-II-Studie wurde Selumetinib plus Dacacarbazin gegenüber einem Placebo plus Dacacarbazin als First-Line-Behandlung bei fortgeschrittenem BRAF mutiertem metastatischem Melanom verglichen (Middleton M, Dummer R et al). Das PFS betrug unter Selumetinib + Dacacarbazin (n=45) 5,6 Monate, unter Placebo + Dacacarbazin 3,0 Monate (HR 0,63 (0,47–0,84), p=0,021). Die ORR betrug unter Selumetinib 18 vs 12% unter Placebo, die RECIST-Progression 26,7 vs 52,2%. Todesfälle erfolgten 2 unter Selumetinib gegenüber 0 in der Kontrollgruppe.

In einer weiteren von Prof. Dummer vorgestellten Studie wurde Nivolumab plus Ipilimumab beim fortgeschrittenen Melanom (publ. 2. Juni 2013 in NEJM.org) untersucht. Mit 1 mg/kg Nivolumab + 3 mg/kg Ipilimumab hatten 53% der Patienten ein bestätigtes objektives Ansprechen (3 CRs und 6 PRs). Alle von diesen 9 Patienten wiesen eine Tumorreduktion von mehr als 80% nach 12 Wochen auf.

In einer weiteren Studie wurde die klinische Wirksamkeit und die Sicherheit von Lambrolizumab (ein monoklonaler anti-PD-1-Antikörper (MK-3475) bei fortgeschrittenem Melanom untersucht (präs. durch Ribas Antoni et al).

- Die Studienresultate ergaben
- ▶ Bestätigte RECIST 1,1-Ansprechrage von 38%
 - 52% ORR, einschliesslich 10% komplettes Ansprechen bei 10 mg/kg nach 2 Wochen
 - 42 von 52 Responder (80%) waren Responder zum Zeitpunkt der Analyse
 - ▶ Ein akzeptables und behandelbares Toxizitätsprofil
 - Höchste Rate an Medikament-bedingten unerwünschten Wirkungen bei 10 mg/kg nach 2 Wochen
 - ▶ Wirksamkeit und Sicherheit in Ipilimumab-naiven und vorbehandelten Patienten gleich
 - ▶ Die klinische Entwicklung von Lambrolizumab wird bei Melanom, NSCLC, Brustkrebs, Kopf- und Halskerbs und Blasenkarzinom weitergeführt.

Karzinome des Thorax

Mutationstestung im Fokus: Auf dem ASCO 2013 war die personalisierte Therapie beim fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) ein wichtiger Schwerpunkt.

Dr. med. Martin Früh, St. Gallen, stellte zwei Studien zu Biomarker-Analysen vor. Eine Untersuchung an 733 Patienten ergab 37% ohne detektierbare Mutation, die übrigen verteilten sich auf 25% KRAS, 15% EGFR (aktivierend), 6% EGFR (andere), 8% ALK Rearrangement, 2% BRAF (Johnson Abstract 8019). Eine französische Untersuchung an 9919 NSCLC-Patienten fand 53,8% UKN und andere Mutationen, 27 KRAS, 9,5 EGFR-aktivierende, 3,7% ALK Rearrangement, 2,6% PI3K, 1,7% BRAF, 0,9% HER2 sowie weitere.

Dr. Früh stellte ferner eine randomisierte Open-Label-Phase-III-Studie vor, in welcher Pemetrexed plus Carboplatin als Erhaltungstherapie (Arm A) mit Paclitaxel plus Carboplatin und Bevacizumab, gefolgt von einer Bevacizumab-Erhaltungstherapie (Arm B), bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht squamösen NSCLC verglichen wurde (Zinner et al.). Die Resultate sind in Tabelle 4 wiedergegeben.

Angepasster Chemotherapie-Hintergrund

Niedrige oder intermediäre BRCA-1 mRNA: längeres Überleben mit Platin-basierter Therapie. Hohe BRCA-1 mRNA: Empfindlichkeit auf Taxane und Resistenz gegenüber Cisplatin.

Die Interimsanalyse der Studie der spanischen Lung Cancer Group „BRCA-1-RAP80 Customization randomized phase III trial of customized therapy in advanced NSCLC (Moran et al), deren Ziel es war, das 6-Monate-PFS von 38% auf 50% zu erhöhen, ergab ein PFS von 5,5 Monaten vs. 4,4 Monate in den Kontrollen im Ver-

| TAB. 4 Studienresultate (Zinner et al.) | | | |
|---|------|-------|----------------------|
| | PemC | PaCbB | Signifikanz (p-Wert) |
| G4PFS (Mte) | 3.9 | 2.9 | 0.18 |
| PFS HR | | 1.06 | 0.61 |
| OS HR | | 1.07 | 0.61 |
| ORR (%) | 23.6 | 27.4 | nicht signifikant |
| DCR (%) | 59.7 | 57 | nicht signifikant |
| G3/4-Anämie (%) | 18.7 | 5.4 | signifikant |
| G3/4-Thrombopenie (%) | 24 | 9.6 | signifikant |
| G3/4-Neutropenie (%) | 24.6 | 48.8 | signifikant |
| Alopezie (%) | 8.2 | 28.3 | signifikant |

gleich zur experimentellen Therapie ($p=0,07$). Die Studie wurde frühzeitig abgeschlossen.

Dr. Früh erwähnte ferner die Studien LUME Lung 1 mit Nintedanib plus Docetaxel vs. Docetaxel plus Placebo bei NSCLC-Patienten, die nach einem Therapieregime eine Progression zeigten und sämtliche Histologien aufwiesen, und LUME Lung 2 bei Patienten, die keine Plattenepithelhistologien aufwiesen und die mit Nintedanib plus Pemetrexed vs. Pemetrexed plus Placebo behandelt wurden. Der primäre Endpunkt PFS fiel signifikant zu Gunsten von Nintedanib aus. Nintedanib plus Docetaxel ergab ein PFS von 3,4 Monaten gegenüber 2,7 Monaten mit Docetaxel plus Placebo (HR 0,79, $p=0,0019$).

LUME Lung 2: Der primäre Endpunkt wurde erfüllt, obschon die Studie verfrüht beendet wurde. Nintedanib plus Pemetrexed resultierte in einer signifikanten Verlängerung des PFS, verglichen mit Placebo plus Pemetrexed. Es ergab sich aber keine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens.

- ▶ PFS mit TKIs gegenüber Chemotherapie bei EGFR-Wildtyp in der Second Line: Was sollten wir verwenden?
- ▶ Der Vergleich von Douillard JY (J Clin Oncol 2010) zeigt, dass der EGFR-Wildtyp Docetaxel gegenüber Gefitinib favorisiert, und in einer weiteren Publikation (Ciuleanu, Lancet 2012) favorisiert der EGFR-Wildtyp Docetaxel gegenüber Erlotinib.
- ▶ Wie soll man zwischen verschiedenen Optionen wählen?
- ▶ VERISTRAT wurde als prädiktiver Serum proteomic Test zur Bestimmung des klinischen Benefits auf eine Erlotinib Therapie

entwickelt. Patienten werden als VS-gut oder VS-schlecht klassifiziert, auf Grund von 8 verschiedenen Peaks im Massenspektrum. Er wurde für NSCLC entwickelt in einer Zusammenarbeit zwischen dem San Raffaele Scientific Institute (Mailand) sowie den Vanderbilt und Colorado Cancer Centers.

VERISTRAT ist unabhängig von den genomischen Tumormarkern EGFR, KRAS, von klinisch-pathologischen Faktoren wie PS, Stadium, Alter, Geschlecht und Histologie (Adeno, Plattenepithel).

In der klinischen Praxis kann der VERISTRAT-Test wertvolle Einblicke darin geben, ob eine Chemotherapie (CT) oder eine gezielte Therapie mit Erlotinib, einem epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-Kinase-Inhibitor, gemäss Daten aus der Phase-III-Studie PROSA (Abstract LBA8005) für Patienten mit inoperablem nicht kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC) geeignet ist. Vanessa Gregorc, MD, vom San Raffaele Scientific Institute und leitende Prüffärztin der PROSA-Studie, berichtet, dass in dieser Patientenpopulation mit überwiegend EGFR-Wildtyp das Gesamtüberleben (OS) für die als „VERISTRAT-gut“ eingestuften Patienten ähnlich wie für VERISTRAT-schlecht eingestufte ist, unabhängig davon, ob sie eine Chemotherapie oder Erlotinib erhielten; Patienten, die als „VERISTRAT-schlecht eingestuft waren, hatten dagegen eine signifikant längere Überlebenszeit mit der Chemotherapie gegenüber Erlotinib.

▼ **Berichterstattung: Eleonore E. Droux**
Redaktion: Prof. Dr. Dr. h.c. Walter Riesen

Highlights von der ASCO Conference

SAKK-Swiss Group for Chemical Cancer Research

Chemotherapie plus Bevacizumab (BEV) ist eine Standard-Option für die First-Line-Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Krebs. In vielen Ländern ist die Dauer der ersten Chemotherapie bei Abwesenheit einer Progression der Krankheit oder schwerer Toxizität in der Regel auf 4 bis 6 Monate beschränkt. Der Nutzen der BEV Monotherapie als Erhaltungsstrategie bis zur Krankheitsprogression nach Anhalten der First-Line-Chemotherapie plus BEV ist unbekannt, wie PD Dr. med. Dieter Köberle an einer Oral Abstract Session am ASCO der internationalen Fachwelt in Chicago darstellte.

Vor diesem Hintergrund wurde eine multizentrische randomisierte Studie Phase-III-Nicht-Unterlegenheitsstudie mit und ohne Fortsetzungstherapie mit Bevacizumab bei Patienten mit metastasierendem Darmkrebs durchgeführt. Das Studiendesign bestand in einer First-Line Chemotherapie in Kombination mit

BEV während 4 bis 6 Monaten. Patienten mit stabiler oder ansprechender Erkrankung wurden anschliessend randomisiert zu einer Fortsetzung der BEV-Therapie oder keiner Antitumor-Behandlung (kein BEV) jeweils bis zur Krankheitsprogression. Die Stratifikationsfaktoren waren:

- ▶ Bestes Ansprechen während First-Line-Chemotherapie + BEV (CR/PR vs SD)
- ▶ Dauer der First-Line-Chemotherapie + BEV (16–20 vs 21–24 Wochen)
- ▶ Art der Chemotherapie (Irinotecan + 5 FU vs Oxaliplatin + 5 FU vs Fluoropyrimidin Monotherapie)
- ▶ Krankheitslast (Metastasen in einem Organ vs multiple Organe)
- ▶ Zentrum.

Die Studie wurde an 26 Orten in der Schweiz durchgeführt (Abgrenzungsperiode 2007–2012).



PD Dr. med.
Dieter Köberle, Basel

Es wurden die folgenden Einschlusskriterien angewandt:

- ▶ Patienten ≥ 18 Jahre mit pathologisch bestätigter Diagnose eines kolorektalen Adenokarzinoms
- ▶ First-Line-Chemotherapie bei metastasierter Erkrankung mit oralem oder intravenösem Fluoropyrimidin allein oder in Kombination mit Irinotecan oder Oxaliplatin
- ▶ Die Chemotherapie musste in Kombination mit einer Standarddosis von BEV während mindestens 16, aber nicht mehr als 24 Wochen als Teil der First-Line-Behandlung gegeben worden sein
- ▶ Letzte Gabe von BEV innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung
- ▶ Stabile Erkrankung (SD), partielle Remission (PR) oder komplette Remission (CR) nach Ende der Chemotherapie/BEV First-Line-Behandlung (Tumor Bewertung innerhalb von 21 Tagen vor der Randomisierung).

Studienendpunkte

Primärer Endpunkt:

- ▶ Zeit bis zur Progression (TTP), gemessen mit CT-Scans alle 6 Wochen nach Randomisierung bis PD

Sekundäre Endpunkte:

- ▶ Progressionsfreies Überleben (PFS)
- ▶ Zeit bis zur Second-Line-Behandlung
- ▶ Gesamtüberleben (OS)
- ▶ Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit BEV
- ▶ Behandlungskosten.

Statistische Überlegungen:

- ▶ Nicht-Unterlegenheitsstudie
- ▶ Annahme: TTP von ≤ 22 Wochen für BEV Fortsetzung, TTP von ≥ 16 Wochen ohne BEV
- ▶ Hypothese: BEV vs kein BEV Hazard Ratio (HR)
- ▶ $HR \geq 16/22 = 0.727$
- ▶ 219 Ereignisse für ein Signifikanzniveau von 10% erforderlich, eine Power von 85% für eine $HR = 1$, eine Interimsanalyse
- ▶ Analyse basierend auf 262 auswertbaren Patienten (131 in jedem Arm).

Ergebnisse

Basierend auf einer medianen Follow-up-Zeit von 30,1 Monaten (Bereich der überlebenden Patienten 2,7–54,9 Monate)

Die Subgruppenanalyse umfasste Alter >60 , Alter <60 Jahre, Geschlecht, WHO 0, WHO 1 FL CR/PR, FL SD, FL Dauer 16–20 und 21–24 Wochen, FL Irinotecan + Fluoropyrimidin, FL Oxaliplatin + Fluoropyrimidin, FL Fluoropyrimidin Monotherapie, 1 Organ, >1 Organ. Mit Ausnahme von Alter <60 Jahre, WHO 0 FL SD und >1 Organ war der Unterschied aber nicht signifikant.

Das progressionsfreie Überleben seit Beginn der First-Line-Therapie ist in der Abb. 2 wiedergegeben.

Die Zeit bis zur Second-Line-Therapie (seit Randomisierung) betrug in der BEV-Gruppe 5,9 Monate (4,8–7,5) vs 4,8 Monate (4,1–5,5) in der Gruppe ohne BEV. Das Gesamtüberleben seit Beginn der Erstlinientherapie betrug in der BEV-Gruppe 25,1 Monate (22–28,9) gegenüber 22,8 Monaten (20,3–26,1) in der Gruppe ohne BEV. Der Unterschied im Überleben war nicht statistisch unterschiedlich.

Die Kostenanalyse ergab ein Mittel von CHF 37 596 (4794–229 038) für die BEV-Gruppe gegenüber CHF 8180 (330–83 465) für die Kontrollgruppe.

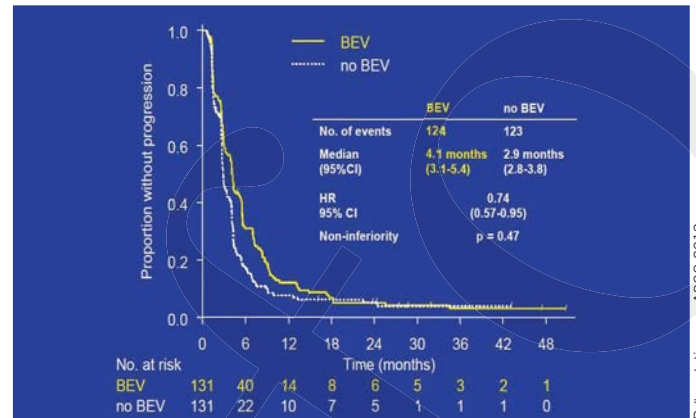


Abb. 1: TTP seit Randomisierung

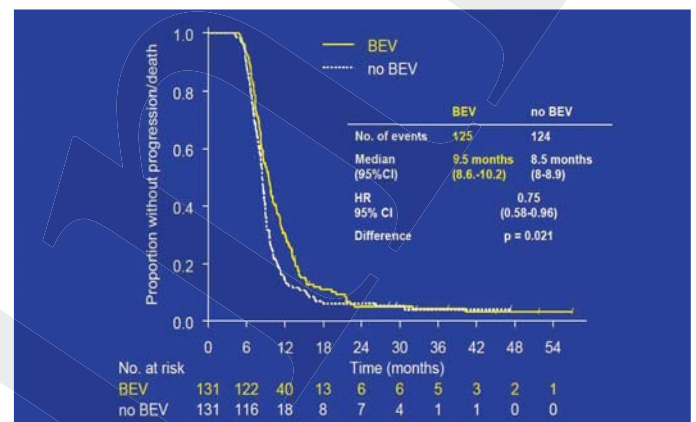


Abb. 2: PFS seit Beginn der First-Line-Therapie

Unerwünschte Ereignisse

In der BEV-Gruppe (n=131) wurden als unerwünschte Grad 3–4 Ereignisse 6 Hypertonien und 2 Thrombosen festgestellt, gegenüber 1 Hypertonie vom Grad 3–4 in der Kontrollgruppe. Die übrigen unerwünschten Ereignisse waren Grad 1–2.

Fazit

- ▶ Die Nicht-Unterlegenheit konnte nicht nachgewiesen werden
- ▶ Der Unterschied in der medianen TTP zwischen BEV Fortsetzung im Vergleich zu keiner BEV-Fortsetzung nach der Randomisierung betrug 5 Wochen
- ▶ Die Gesamt-Überlebensrate in beiden Armen war nicht signifikant unterschiedlich
- ▶ Der Nutzen der BEV Fortsetzung muss gegen deutlich höhere Behandlungskosten ausgewogen werden.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter Riesen

Quelle: SAKK-Swiss Group for Clinical Cancer Research: Koeberle D, Betticher D, von Moos R, Dietrich D, Brauchli P, Baertschi D, Matter K, Winterhalder R, Borner M, Anchisi S, Moosmann P, Kollar A, Saletti P, Roth A, Frueh M, Kueng M, Popescu R, Schacher S, Hess V, Herrmann R, Präsentiert am ASCO Meeting 2013