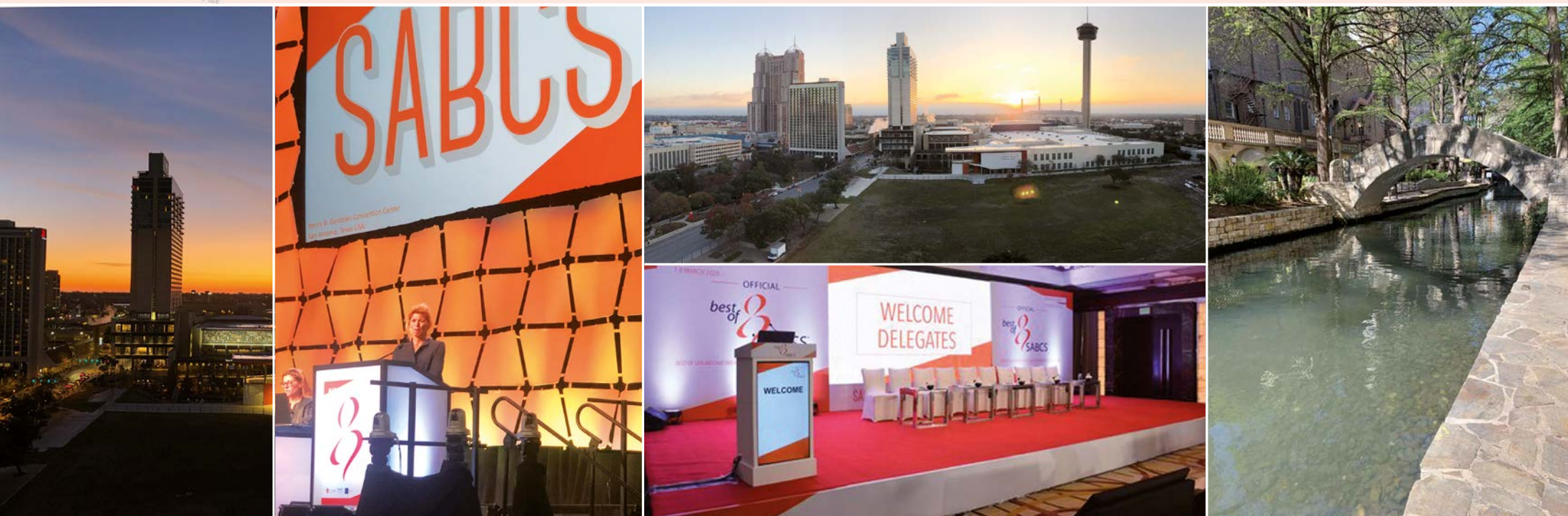


# SABCS 2021

## Virtuell und aktuell

7.–10. Dezember 2021

### Kongressausgabe der **info@gynäkologie**



EDITORIAL

Virtuell und aktuell «Ein Kongress in Corona Zeiten»

**B**rustkrebs ist die häufigste Krebsart bei Frauen: auf Brustkrebs entfällt fast ein Drittel aller Krebsdiagnosen bei Frauen. Obwohl das Brustkrebs-Risiko nach dem 50. Lebensjahr deutlich ansteigt, betrifft die Krankheit auch jüngere Frauen: 20 Prozent aller Patientinnen sind zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 50 Jahre.

Das San Antonio Breast Cancer Symposium soll die neuesten Informationen über die experimentelle Biologie, Ätiologie, Prävention, Diagnose und Therapie von Brustkrebs und prämaligen Brusterkrankungen einem internationalen Publikum aus Ärzten im Spital und in privater Praxis und Forschern vermitteln, die sich mit Brustkrebs in der medizinischen, chirurgischen, gynäkologischen und Strahlenonkologie befassen, sowie an Patientenvertreter und andere einschlägige Gesundheitsfachkräfte.

Auf dem Brustkrebs-Symposium in San Antonio gibt es immer viele "Premieren" zu erleben. Erste Einblicke in neue Brustkrebstherapien. Erste Ergebnisse von bahnbrechenden klinischen Studien. Doch die Teilnehmer des diesjährigen SABCS erlebten eine "Premiere" der anderen Art: "Letztes Jahr haben wir erfolgreich das erste rein virtuel-

le SABCS einem globalen Publikum vorgestellt, und dieses Jahr werden wir das erste hybride SABCS präsentieren – persönlich in San Antonio und online in der ganzen Welt", sagte Dr. Virginia Kaklamani, die neben Dr. Carlos Arteaga als Co-Direktorin der SABCS fungierte. "So stolz wir auch auf das sind, was wir als Reaktion auf die Pandemie im vergangenen Jahr erreicht haben, so sehr freuen wir uns darauf, die Menschen persönlich, bei guter Gesundheit und in San Antonio zu sehen", sagte Dr. Kaklamani. "Wir haben uns zwar alle daran gewöhnt, an Online-Konferenzen teilzunehmen und uns virtuell mit Freunden und Kollegen auszutauschen, aber es gibt nichts Vergleichbares zu einem persönlichen Treffen, bei dem wir – an einem Ort und zu einer Zeit – lernen, Ideen austauschen und gemeinsam all das erleben können, was SABCS zu bieten hat." Ob Sie nun virtuell oder persönlich teilnehmen, sagte Dr. Kaklamani, dass alle SABCS-Teilnehmer Zugang zu all den grossartigen wissenschaftlichen Erkenntnissen haben werden, die sie von dem weltweit größten und am längsten laufenden Symposium speziell für Kliniker und Forscher im Bereich Brustkrebs erwarten. "Unabhängig davon, wie Sie teilnehmen, sollten Sie auf keinen Fall die heißen Themen und druckfrischen Studienergebnisse verpassen, die in diesem Jahr präsentiert werden, so Dr. Kaklamani.

Am diesjährigen Symposium wurden die neuesten Erkenntnisse über orale selektive Östrogenrezeptor-Downregulatoren (SERDs) für die Behandlung von ER-positivem Brustkrebs und HER2 positivem Brustkrebs mit Hirnmetastasen, Entwicklungen bei metastasierenden HR-positivem/HER2 negativem und Triple negativem Brustkrebs, wichtige Updates zur Immuntherapie und neue Daten über neue Anti-HER2-Therapien präsentiert. Es wurde aber auch viel über die Fortschritte in der Präzisionsmedizin gesprochen, einschliesslich der Möglichkeiten der Behandlungen auf der Grundlage genomischer Informationen des Tumors anzupassen. Eine COVID-Sitzung gehörte in der die Auswirkungen der Pandemie auf die Patienten und auch das behandelnde ärztliche Personal gehörte selbstverständlich ebenfalls zum Programm. Vier Tage lang wurden neueste wissenschaftliche Erkenntnisse in Plenar- und Preisvorträgen, Mini-Symposien, Posterpräsentationen, Debatten, Fortbildungsveranstaltungen, Workshops, Foren sowie Podiums- und Falldiskussionen vorgestellt.

Das SABCS 2021 war einmal mehr ein voller Erfolg mit zahlreichen wichtigen Erkenntnissen und Fortschritten für den täglichen Umgang mit an Brustkrebs erkrankten Patientinnen.

Eleonore E. Droux und Prof. Dr. Dr. h.c. Walter Riesen

## Was waren die Highlights beim SABCS ?

Aus radioonkologischer Sicht bestanden die Highlights im Jahr 2021 weniger darin, dass neue Resultate grosser multizentrischer Studien vorgestellt wurden, als vielmehr im Zusammenführen und Bestätigen der Erkenntnisse aus der klinischen Forschung der letzten Jahre. Zwei Themenbereiche, welche die Radio-Onkologie beim Mammakarzinom nachhaltig beeinflusst haben und weiter verändern werden, umfassen zum einen die Deeskalation der adjuvanten Behandlung über die vermehrt selektive Anwendung und Indikationsstellung der Radiotherapie und zum anderen die Hypofraktionierung. Die Deeskalation beschränkt sich hier nicht nur auf Aspekte der Dosis (z.B. Rolle der Dosisaufsättigung/Boost im Tumorbett je nach Risiko) oder der Bestrahlungsvolumina (z.B. Teilbrustbestrahlung), sondern schliesst auch Aspekte ein, wie der individuellen Situation einer betroffenen Person, z.B. nach brusterhaltender Operation bei frühem Brustkrebs oder DCIS, am besten Rechnung getragen wird und ob eine Radiotherapie überhaupt nötig ist. Als ein Beispiel sei hier die Studie des Princess Margaret Cancer Centre aus Toronto erwähnt (Fyles A. et al. Validation of a 16-gene genomic signature to identify early-stage invasive breast cancer patients who may omit radiotherapy, Poster P2-08-01). Die personalisierte Medizin, mit Einbezug genomischer Informationen aus dem Tumor, gewinnt somit auch in der Radio-Onkologie an Einfluss und wird die Art und Weise wie die Indikation zur Empfehlung einer Radiotherapie zustande kommt immer mehr mitbestimmen. Hierzu läuft eine internationale Phase 3 Studie (TROG 16.04 ANZ 1601/BIG16-02/IBCSG 58-18 (EXPERT), NCT02889874), welche auch in der Schweiz rekrutiert und prüft ob bei low risk early breast cancer anhand des PROSIGNA (PAM 50) Assay die Radiotherapie weggelassen werden kann und nur mit endokriner Therapie alleine adjuvant behandelt werden kann. Diese Studie wurde im Rahmen einer Podiumsdiskussion zusammen an weiteren Studien (Lumina, NCT01791829; IDEA, NCT0240090; PRECISION, NCT0265375) zum Thema Deeskalation besprochen. diese Studien prüfen, ob die adjuvante Radiotherapie anhand der gewählten Biomarker not-

wendig ist für den Erhalt der lokalen Tumorkontrolle. Die Rolle der Hypofraktionierung wurde am SABCS 2021 prominent im Rahmen einer Debatte diskutiert. Anlass zum vermehrten Einsatz der Hypofraktionierung bietet nicht nur die COVID-19 Pandemie, sondern auch die überzeugenden Daten aus den hervorragend durchgeführten Studien aus dem UK. Hat sich die moderate Hypofraktionierung mit dem 3-Wochen-Schema (15 Fraktionen) in vielen Regionen der Welt bereits etabliert, so lag das Augenmerk in diesem Jahr auf der extremen Hypofraktionierung mit dem Behandlungsschema über 1 Woche (5 Fraktionen). Prof Charlotte Coles, Camebridge Cancer Center vertrat hier klar die Meinung, dass 5 Fraktionen der neue Standard darstellen für pT1-3 pN0-1 M0 Mammakarzinome. Dies wurde von US amerikanischer Seite von Prof Julia White, Comprehensive Breast Centre at Ohio State University aber hinterfragt, aus ihrer Sicht ist die Datenlage mit einer einzigen Studie noch zu wenig solide für eine uneingeschränkte Empfehlung zur adjuvanten Radiotherapie über fünf Fraktionen. Insbesondere bleiben Fragen offen zur Langzeittoxizität.



### Neue Studien?

Erwähnen möchte ich hier die SINODAR-ONE Studie (*Preservation of axillary lymph nodes compared to complete dissection in T1-2 breast cancer patients presenting 1-2 metastatic sentinel lymph nodes: A multicenter randomized clinical trial*) präsentiert von Dr. Gentile, Breast Unit, Humanitas Research Hospital, Milan, Italy. Diese Studie hat in grossen Teilen die ACOSOG Z0011 Studie erneut aufgelegt, aber versucht die immer wieder kritisierten methodischen Mängel der US-amerikanischen Studie zu beheben. Die Studie randomisierte 889 Patientinnen, davon 443 Patientinnen im Standardarm (ALND) und 446 Patientinnen mit Experimentalarml (SLNB). Etwas mehr als 75% der Patientinnen wurden brusterhaltend operiert, die anderen Patientinnen erhielten eine totale bzw. 'nipple-sparing' Mastektomie. Die Patientinnen durften nicht mehr als zwei befallene Sentinel-Lymphknoten aufweisen und die befallenen Sentinel-Lymphknoten mussten Makrometastasen ( $\geq 2$  mm) beinhalten. Die Autoren betonen, dass hinsichtlich der Radiotherapie eine Qualitätssicherung stattgefunden hat mit detaillierten Angaben zur Bestrahlung in über 75% der eingeschlossenen Patientinnen, dies im Gegensatz zur ACOSOG Z0011 Studie mit lediglich 25% der eingeschlossenen Fälle. Nach einer kurzen medianen Verlaufsbeobachtung von 2.8 Jahren zeigten sich keine Unterschiede in der Lokalrezidivrate (3 Jahre: ALND 97.9% vs. SLNB 97.0%) oder im Gesamtüberleben (3 Jahre: ALND 98.9% vs. SLNB 98.8%). Trotz der noch kurzen Verlaufsbeobachtung von 34 Monaten interpretieren die Autoren die Studie dahingehend, dass in der besagten Situation die komplette axilläre Dissektion zugunsten der Sentinel-Lymphknoten-Exzision aufgegeben werden kann.

### Wo besteht noch dringender Forschungsbedarf?

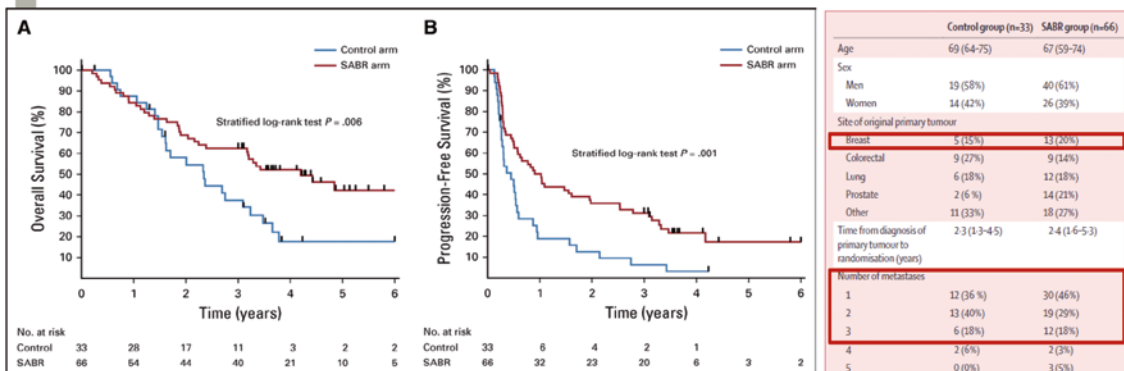
Wie schon erwähnt, wird die Indikationsstellung für eine Radiotherapie beim Mammakarzinom in naher Zukunft durch geeignete Biomarker ergänzt und dann wohl auch abgelöst werden. Hier ist der Bedarf an klinischen Studien sicherlich gross, insbesondere um all die verschiedenen Risikokonstellationen unter Berücksichtigung der modernen Therapiealgorithmen (z.B. neoadjuvante Systemtherapie) abzubilden. Ebenso bleiben noch Fragen zu klären in welcher Situation eine Hypofraktionierung mit weniger als 15 Sitzungen als neuer Standard gewählt werden soll, insbesondere wenn es um die Fragen der Radiotherapie der Lymphabflusswege oder Dosisaufsättigung im Tumorbett (z.B. simultan-integrierter Boost) geht. Ebenfalls zu klären bleibt wie die Teilbrustbestrahlungen (perkutane Radiotherapie und Brachytherapie) in das Behandlungsspektrum am besten integriert werden, da es hier vor allem in Bezug auf die Kosmesis überzeugende Argumente gibt. Im weiteren sind die noch vornehmlich Phase 2 Studienresultate für die stereotaktische Radiotherapie in der oligometastasierten Situation sehr viel versprechend, auch beim Mammakarzinom. Hier gibt es viel Potenzial für eine Verbesserung der Krankheitssituation, auch wenn eine metastasierte Situation vorliegt. Entsprechende Studien (z.B. 1-3 Metastasen: SABR-COMET-3, NCT03862911; 4-10 Metastasen: SABR-COMET-10, NCT03721341) sind in der Rekrutierungsphase und die Resultate werden mit Spannung erwartet.

San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 7-10, 2021



### Data supporting SBRT for patients with MBC

SABR-COMET demonstrated survival benefit



Palma et al, JCO, 2020

@ AmyXuMDPhD

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact them at [xua@mskcc.org](mailto:xua@mskcc.org) for permission to reprint and/or distribute.

San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 7-10, 2021



### Summary

- **Emerging data supports a potentially curable, intermediate metastatic state**
  - Molecular understandings of metastatic evolution
  - Clinical benefit of metastasis directed therapies in other histologies
  - Retrospective data support SBRT in well selected MBC patients
- **Radiation therapy is an effective form of metastasis directed therapy**
  - SBRT can target lesions with high anatomic precision
  - Ablative (tumoricidal dose)
  - Long term safety needs further investigation, especially with systemic agents
- **Breast specific data from clinical trials are critical**
  - Is there a benefit to MDT in breast cancer patients?
  - How can we select which patients will benefit?
  - How can we monitor patients for treatment efficacy?

@ AmyXuMDPhD

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact them at [xua@mskcc.org](mailto:xua@mskcc.org) for permission to reprint and/or distribute.

## Gibt es Änderungen im klinischen Alltag?

Betreffend der adjuvanten Radiotherapie nach brusterhaltender Operation beim frühen Mammakarzinom ist die moderate Hypofraktionierung über einen Zeitraum von 3 Wochen aus meiner Sicht im Jahre 2022 klar der Standard. Hier gibt es solide Langzeitdaten. Bei Befall von regionären Lymphknoten oder bei Bestrahlung der Brustwand nach Mastektomie sind verkürzte Bestrahlungsschemata ebenfalls möglich, aber nicht in allen Leitlinien per se empfohlen. Hier gilt es insbesondere die Risiken für Nebenwirkungen an kritischen Strukturen wie Nervengewebe (z.B. Plexus brachialis) zu be-

urteilen. Kurzzeitschema über z.B. eine Woche sind aufgrund der Datenlage und unter Berücksichtigung des Tumorstadiums ebenfalls eine Möglichkeit und gehören im klinischen Alltag in die Diskussion einbezogen bei der Beratung betroffener Personen in der Sprechstunde.

▼ Prof. Dr. med. Daniel Zwahlen, Winterthur

San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 7-10, 2021


### Breast Radiation: One Size Should Not Fit All

- Low risk luminal: Stage 1 HS, HER2 neg. with Endocrine Therapy
  - **Accelerated Partial Breast Irradiation**
    - 5 day radiation delivery
    - Multiple randomized trials with 5-10 years follow up
  - **Observation: Multiple ongoing clinical trials**
    - Phase III Randomized:
      - o NRG BR007 "DEBRA" Onc RS  $\leq 18$  (n=1714)
      - o ANZ 1601/ BIG 1602 "EXPERT" ROR  $\leq 60$  (n=1170)
      - o DBCG RT "Natural" (n=926)
- Higher Risk Breast Conservation with Boost (TN, HER2+, Higher risk luminal)
  - **Concomitant Boost:** 15 Fraction/ 3 weeks delivers 40 Gy to whole breast and 48 Gy to surgical cavity high risk breast boost region
    - UK IMPORT HIGH Phase III RCT n=2617: IBR and Appearance is non inferior
    - Several other RCT pending: NRG RTOG 1005 (n=2314), HYPOSIB (n=2324)

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact them at [julia.white@OSUMC.edu](mailto:julia.white@OSUMC.edu) for permission to reprint and/or distribute.


San Antonio Breast Cancer Symposium®, December 7-10, 2021

### Breast Radiation: Balancing Benefits and Risks



- Nearly all treatment decisions involve some trade-off between therapeutic benefits and risks
- Some willing to accept potential late risks with large fractions and others will not.
- Patient voice necessary to add individual values to assess trade-offs of potential risk versus brevity of treatment.
- Should not replace additional efforts to mitigate toxicity
- Additional prospective data to inform best practices for radiation delivery with large fractions outside a solitary Clinical Trial is needed

This presentation is the intellectual property of the author/presenter. Contact them at [julia.white@OSUMC.edu](mailto:julia.white@OSUMC.edu) for permission to reprint and/or distribute.



**SAN ANTONIO  
BREAST CANCER  
SYMPOSIUM®**

Miss Cancer Center  
UT Health MD Anderson  
AAC  
American Association  
for Cancer Research

## Fortgeschrittener Brustkrebs: Rückblick auf das Jahr 2021

### Metastasierender Brustkrebs – Wichtigste Entwicklungen im Jahre 2021

Frau Prof. Dr. med. Virginia Kaklamani, San Antonio MD Andersen Cancer Center, gab einen Überblick über von Prof. Dr. med. Peter Schmid, London, am SABCS 2021 präsentierte Daten. Die Hauptentwicklungen in 2021 basierend auf seinem Vortrag waren bei HER2 positiver Krankheit die Zugabe von Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in der zweiten Linie, neue Antikörper-Medikament-Konjugate (SYD985) und TKIs (Pyrotinib) in Phase 3 Studien vor T-DXd. Beim Triple-negativen Brustkrebs (TNBC) fokussierte er auf die Immuntherapie unter Verwendung verschiedener Chemo-Grundtherapien, sowie zur Rolle von neuen Antikörper-Medikament-Konjugaten bei TNBC – Sacituzumab, T-DXd und Dato-DXd und Kombination mit Immunchemotherapie.

Er erwähnte einen Subtyp von Brustkrebs, der möglicherweise als neuer Subtyp Bedeutung erlangen wird, den HER2 low Subtyp (HER2-negative Tumoren mit geringer HER2 Biomarker Expression). Bei der ER positiven Krankheit sprach er über Updates bei CDK4/6 Inhibitoren, die einen OS Nutzen bei Anthrazyklin sensitivem und Anthrazyklin resistentem metastasierendem Brustkrebs ergeben, sowie über neue Mechanismen von CDK4/6 Inhibitoren und über orale SERDs (selective estrogen receptor degrader).

### HER2 positiver Brustkrebs

Die Standard 1L Behandlung beim metastasierenden Brustkrebs (MBC) ist Trastuzumab/Pertuzumab + ein Taxan. Die zweite Linie war bis zu diesem Jahr T-DM1. Die Frage stellte sich bei 1L HER2-Kombination: Endokrine oder Chemotherapie als Grundtherapie. In einer Präsentation am ASCO 2021 wurde die endokrine Therapie + Trastuzumab mit Chemotherapie + Trastuzumab verglichen, wobei sich kein signifikanter Unterschied ergab (HR 0.88; p=0.250). Im 2L Setting war T-DM1 bis zu diesem Jahr der Standard, aber dieses Jahr wurden neue Daten mit T-DXd am SABCS vorgestellt. Im 2L+ Setting gibt es verschiedene Medikamente gegen MBC wie Lapatinib, Margetuximab, Neratinib und Tucatinib.

Am SABCS 2021 wurden neue Daten zu Pyrotinib, einem neuen TKI, der nur in China zugelassen ist, von der PHOEBE Studie vorgestellt. Pyrotinib + Capecitabine ergab ein medianes PFS von 12.5 Monaten gegenüber 5.5 Monaten mit Lapatinib + Capecitabine (HR 0.48, p<0.0001). Beim OS wurde ebenfalls ein Nutzen gegenüber Lapatinib festgestellt.

Aufgrund der positiven Daten von Destiny01 wurde die Destiny-Breast03 Studie, eine Phase 3 Studie, die das neue Antikörper-Medikament-Konjugat, Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd), gegenüber T-DM1, untersuchte. Primärer Endpunkt war PFS (BICR), hauptsächlich sekundärer Endpunkt OS. Die Resultate, die initial am ESMO 21 und jetzt am SABCS präsentiert wurden, zeigten einen deutlichen und klinisch bedeutsamen Nutzen. mPFS wurde mit T-DXd nicht erreicht, mit T-DM1 betrug es 6.8 Monate. Die 12 Monate PFS Rate betrug mit T-DXd 75.8% vs. 34.1% mit T-DM1; HR 0.28, p=7.8x 10<sup>-22</sup>. Alle Subgruppen, die das Medikament erhielten profitierten davon. Das OS erreichte einen signifikanten Vorteil mit T-DXd nicht, aber Prof. Schmid deutete daraufhin, dass die Resultate auf einen signifikanten Nutzen mit fortlaufender Therapie hinweisen.

Die Ansprechrate war mit ORR 79,9% vs. 34,2%, DCR 98,6% vs. 76,8% und CR 16,1% vs. 8,7% ebenfalls eindrücklich besser für T-DXd. Diese Patientinnen mit metastasierender HER2 positiver Krankheit können wir möglicherweise heilen, hob die Referentin hervor.

Am SABCS wurden dieses Jahr zudem Untersuchungen bei Patientinnen mit Hirnmetastasen präsentiert. Solche Patientinnen wurden in die DestinyBreast03 Studie eingeschlossen. Das mediane PFS bei Patientinnen mit Hirnmetastasen war 15 Monate mit T-DXd verglichen mit 3 Monaten mit T-DM1, ein riesiger Nutzen. Beim Vergleich von Tucatinib mit Placebo bei aktiven Hirnmetastasen wurde ein PFS von 9.5 Monaten mit Tucatinib vs. 4.1 Monate mit Placebo gefunden. Bei stabilen Hirnmetastasen war das PFS 13.9 Monate mit Tucatinib vs. 5.6 Monate. Damit sind 2 neue Medikamente für Patientinnen mit HER2 positivem MBC und Hirnmetastasen vorhanden. Was die Toxizität anlangt hatten die Patientinnen unter T-DXd etwas mehr neurologische Nebenwirkungen. Es gab einige Bedenken wegen interstitiellen Lungenkrankheiten. Diese waren aber von niedrigem Grad und es gab keine Todesfälle wegen interstitieller Lungenkrankheit in dieser Studie.

Eine anderes neues Antikörper-Medikament-Konjugat ist SYD985. Dieses wurde in der Tulip Studie mit einer Therapie nach Wahl des behandelnden Arztes verglichen. Dabei wurde ein medianes PFS von 7.0 Monaten mit SYD985 gefunden, verglichen mit 4.9 Monaten. Das OS unterschied sich um 4 Monate, was aber statistisch nicht signifikant war. Es gab einige Toxizitäten. Besonders bedeutend war eine Konjunktivitis in 38,2%, wovon 5,6% von höherem Grad als 3 waren vs. 2,2% (keine Grad  $\geq 3$ ) in der Kontrollgruppe.

Die Entwicklung der zielgerichteten Therapien beim HER2 pos. MBC reicht von Trastuzumab/Pertuzumab + Taxane im 1L Setting gefolgt von T-DM1 zu T-DXd und jetzt aufgrund der Resultate von DestinyBreast03 wird in der 2L T-DXd sein. In Zukunft könnte T-DXd auch 1L sein, vor allem bei Patientinnen, die Trastuzumab/Pertuzumab im adjuvanten Setting erhalten.

Die Entwicklung der zielgerichteten Therapien beim HER2 pos. MBC reicht von Trastuzumab/Pertuzumab + Taxane im 1L Setting gefolgt von T-DM1 zu T-DXd und jetzt aufgrund der Resultate von DestinyBreast03 wird in der 2L T-DXd sein. In Zukunft könnte T-DXd auch 1L sein, vor allem bei Patientinnen, die Trastuzumab/Pertuzumab im adjuvanten Setting erhalten.

### Triple negativer Brustkrebs (TNBC) -Management 2021

Dies ist eine Krankheit, die viele Änderungen in der Behandlung in den letzten Jahren erfahren hatte. Bei PD-L1 positiven Patientinnen besteht heute die Behandlung im 1L Setting in einer Chemotherapie + Immunchemotherapie und falls BRCA1/2 positiv einem PARP Inhibitor. In der 2L ist Sacituzumab ein Mittel der Wahl. In 3L haben wir andere chemotherapeutische Medikamente wie Eribulin.

PD-L1 sagt einen Benefit mit Checkpoint Inhibitoren (CPI) voraus: Die IMpassion130 Studie zeigte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens um 7.5 Monaten bei Zugabe von Atezolizumab zu nab-Paclitaxel. Keynote 355 zeigte bei Patientinnen mit CPS Score  $\geq 10$  ein medianes PFS von 9.7 Monaten mit Pembrolizumab-Chemotherapie und 5.6 Monate mit Placebo-Chemotherapie.



- Aber wer profitiert von einer Immunotherapie beim metastasierenden TNBC und welchen Test sollten wir anwenden um zu entscheiden, welches Medikament gegeben werden sollte? PD-L1 sagt Outcome besser voraus als Immun-/molekulare Subtypen. Es gibt zwei Tests um zu entscheiden ob Pembrolizumab oder Azetolizumab gegeben werden soll. Der Test für Azetolizumab ist der SP142 Test, der Test für Pembrolizumab der 22C3 Test. Es gibt aber eine 75%ige Konkordanz zwischen SP142positiven Patientinnen und CPS  $\geq 10$  (22C3) Patientinnen. Am ASCO dieses Jahr wurde eine Studie über die verschiedenen Immunphänotypen bei IMpassion 130 bei PD-L1 positiven und negativen, sowie bei der Keynote 355 Studie präsentiert, wobei es keine grossen Unterschiede zwischen diesen Immunsotypen gab. Dies stellt in Frage, wie wir feststellen können, wer von einer anti PD-1 und PD-L1 Therapie profitiert.

Eine andere Kategorie Patientinnen, die von einer Immunchemotherapie profitieren können, sind Patientinnen mit einer hohen Tumorlast. Dies wurde in der TAPUR Studie (ASCO21) mit Pembrolizumab und in der Nimbus Studie, mit Nivolumab/Ipilimumab, die am SABCS dieses Jahr präsentiert wurde, untersucht. Pembrolizumab ergab bei diesen Patientinnen mit hoher Tumorlast eine Ansprechrate von 21%, mit Nivolumab / Ipilimumab 16.7%.

#### Antikörper-Medikament-Konjugate bei TNBC

Neue Medikamente, die wir bei TNBC zur Verfügung haben, sind die Antikörper-Medikament-Konjugate (ADC). Dazu gehört Sacituzumab, welches eine Ansprechrate von 33.3% und eine klinische Nutzenrate von 45.4% ergab. Ein anderes ADC-Konjugat, Dato-DXd (Datopotamab), das am SABCS vorgestellt wurde, zeigte eine Ansprechrate von 34% bei stark vorbehandelten Patientinnen mit TNBC, die bei Sacituzumab naiven Patientinnen auf 48% anstieg. Diese ADC benötigen noch weitere Resultate, um Eingang in die Praxis zu finden. Sacituzumab hat eine verbesserte Ansprechrate von 35% gegenüber 5% und ein OS von 12.1 Monaten gegenüber 6.7 Monaten bei einer vom behandelnden Arzt gewählten Therapie, gezeigt. Diese Differenz war nicht unbedingt auf TROP 2, das Antikörperbindungsstelle dieses Medikaments ist, zurückzuführen. Es sind noch Phase 3 Studien zur Bestätigung notwendig, aber dies ist eine weitere vielversprechende Behandlungsoption bei TBC.

#### HER2 low Subtyp – ein neuer Brustkrebs-Subtyp

Der HER2 low Subtyp ist ein therapeutischer aber kein biologischer Subtyp. HER2 ist kein onkologischer Treiber. Patientinnen mit diesem Subtyp sind nicht für eine HER2 gerichtete Therapie wählbar. Die Behandlung mit T-DXd hat aber einen Benefit gezeigt. Die Ansprechrate war ungefähr 37%. Die Inzidenz des HER2 low Subtyps beträgt 34%, ER positiv 63%. Der HER low Status ist über die Zeit variabel. Dies ist eine Patientenpopulation, die noch eine Bestätigung erfahren muss, die wir aber mit HER2 gerichtetem ADC behandeln können.

#### Endokrine Therapie bei metastasierendem Brustkrebs

Bei der endokrinen Therapie hat sich in den vergangenen Jahren nicht viel geändert. Es gibt Daten für CDK4/6 Inhibitoren, sowohl in 1L als auch in 2L Settings, entweder zusammen mit einem Aromatase Inhibitor oder Fulvestrant. Gesamtüberlebensdaten wurden dieses Jahr von 3 Studien verfügbar: Monaleesa-3, Monarch-2 und Paloma-3. Die MONALEESA-3-Studie hat gezeigt, dass Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant bei postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs das PFS im Vergleich zu Fulvestrant allein signifikant verbessert und das Risiko einer Progression um 41% reduziert. Das Risiko für Gesamtmortalität sank um 27% (HR 0.73). In Monarch-2 ergab die Zugabe von Ademaciclib einen PFS Verlängerung um 7.1 Monate und einen OS Benefit von 9.4 Monaten. In Paloma-3 wurde mit der Zugabe von Palbociclib bei Patientinnen, die keine vorgängige Chemotherapie erhalten hatten, ein OS Nutzen 6.8 Monaten beobachtet. Bei Patientinnen mit vorgängiger Chemotherapie ergab sich kein Nutzen durch die Zugabe von Palbociclib.

Wichtig ist auch die Untersuchung von Subtypen von Patientinnen in Bezug auf Mutationsprofile nach Behandlung mit CDK4/6 Inhibitoren um die Resistenzmechanismen bei der Behandlung mit CDK4/6 Inhibitoren zu verstehen. Es gibt Patientinnen die Mutationen im Estrogenrezeptor1 haben, die sie resistent für CDK4/6 Inhibitoren machen. Es gibt aber auch Patientinnen, die Änderungen im Chromosom 12q15 haben, die sie Tumor-resistent

für CDK4/6 machen können. Präklinische und retrospektive klinische Daten deuten darauf hin, dass ESR1-mutierte Klone empfindlich gegenüber Fulvestrant bleiben. Steigende ESR1-Mutationswerte können in der ctDNA mehrere Monate vor der tatsächlichen Tumorprogression nachgewiesen werden. In dieser PADA-1 Studie, die am SABCS2021 vorgestellt wurde, konnte gezeigt werden, dass die Umstellung von Palbociclib plus Aromataseinhibitor auf Palbociclib plus Fulvestrant nach dem Auftreten steigender ESR1-Mutationen das mediane PFS signifikant von 5.7 Monaten auf 11.8 Monate verlängert (HR 0.63;  $p=0.005$ ). Auch Patientinnen, die zu früh gewechselt hatten, profitierten vom Wechsel. Diese Daten deuten darauf hin, dass eine zukünftige Progression bereits vor ihrem klinischen Auftreten erfasst und behandelt werden könnte.

#### Orale SERD in der zweiten/dritten Linie bei metastasierendem Brustkrebs

Mehrere SERD (selektive nichtsteroidale oral bioverfügbare Estrogenrezeptordegradierer) werden derzeit in verschiedenen Phase 1, 2 und 3 Studien untersucht. Elacestrant ist ein SERD, der bei Patientinnen mit Östrogenrezeptor-positivem/HER2-negativem Brustkrebs, die zuvor mit endokrinen Therapien einschliesslich Fulvestrant und/oder CDK 4/6-Inhibitoren behandelt wurden, sowie bei Patientinnen mit ESR1-Mutationen, die bekanntermassen eine endokrine Resistenz verleihen, seine Wirksamkeit bewiesen hat. Nach den ersten Ergebnissen der EMERALD-Studie zeigt Elacestrant einen klinischen Nutzen gegenüber der endokrinen Standardtherapie bei Patientinnen mit ER-positivem/HER2-negativem metastasierendem Brustkrebs, bei denen die Behandlung mit einem CDK4/6-Hemmer plus endokriner Therapie fortschreitet. Die zum Zeitpunkt der endgültigen PFS-Analyse geplante präspezifizierte OS-Zwischenanalyse zeigte einen Trend zugunsten von Elacestrant bei Patientinnen mit mERS1 (HR 0,592). Elacestrant ist der erste orale, selektive Östrogenrezeptorabbauer, der eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS bei Patientinnen mit ER-positivem/HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs in der Zweit- und Drittlinienbehandlung nachweisen konnte, auch bei Patientinnen, deren Tumoren ESR1-Mutationen aufweisen.

Auch mit dem HDAC (Histondeacetylase) Inhibitor Entinostat kann die endokrine Resistenz überwunden werden., wie in einer chinesischen Studie gezeigt wurde. Schlussendlich zeigte die Referentin Daten zur Resistenzüberwindung gegen CDK4/6 mit einem CDK7 Inhibitor. Die Kombination des CDK7-Inhibitors Samuraciclib mit Fulvestrant zeigte Wirksamkeit in einer multizentrischen, modularen Phase-2-Studie Wirksamkeit bei Patientinnen mit HR-positivem Brustkrebs, die stark mit CDK4/6-Inhibitoren vorbehandelt waren

#### Zusammenfassung der wichtigen Entwicklungen bei metastasierendem Brustkrebs

##### HER2 positive Krankheit

- T-DXd oder T-DM1 beim metastasierenden Brustkrebs: Destiny03 zeigte eine substantielle Verbesserung im PFS mit T-DXd (HR 0.28)
- Neue Antikörper-Medikament-Konjugate (SYD985) und TKI (Pyrotinib) in Phase 3 Studien vor T-DXd – aber optimale Strategien nach T-DXdmüssen noch definiert werden

##### Triple-negativer Brustkrebs

- Immuntherapie in 1L mTNBC: Keynote355 verbessert OS in PDL1+ Patientinnen (HR 0.73) unter Verwendung verschiedener Chemotherapie-Grundtherapien.; CPI Nutzen über molekulare und Immunsotypen beim TNBC
- Rolle von neuen Antikörper-Medikament-Konjugaten beim TNBC: Sacituzumab, T-DXd und Dato-DXd und Kombination mit Immunchemotherapie

##### HER2 low Krankheit

- Neuer therapeutischer (T-DXd) aber nicht biologischer Subtyp

##### ER-positiv Krankheit

- CDK4/6 Inhibitoren bringen OS Nutzen bei Aromatase Inhibitor sensitivem (Monaleesa-2) und AI resistentem mBC
- Somatische Mutationen bei neuer /etablierter Resistenz gegen CDK4/6 Inhibitoren: Wechsel der endokrinen Grundtherapie bietet Nutzen bei neu auftretenden ESR1 Mutationen
- Wohin geht die Behandlung mit oralen SERDs? Die Emerald Studie zeigt PFS Nutzen post CDK4/6 Inhibitoren
- Mögliche neue Ziele für endokrine Resistenz: HDAC (Histondeacetylase) Inhibitoren, CDK7 Inhibitoren

▼ KD Dr. med. Stephanie von Orelli, Zürich

## Orales Paclitaxel mit Encequidar: Das erste oral verabreichte Paclitaxel

Intravenös verabreichtes Paclitaxel (IV Pac) ist ein wirksames Chemotherapeutikum gegen verschiedene Krebsarten, einschliesslich metastasiertem Brustkrebs (mBC). In der am SABCS vorgestellten Studie stellten die Autoren die Hypothese auf, dass die hohe Spitzenkonzentration bei intravenösem Paclitaxel für periphere Neuropathie verantwortlich sein könnte. Es wurde deshalb ein oral verabreichtes Paclitaxel entwickelt, das durch die Kombination mit dem minimal absorbierten P-Glykoprotein-Pumpeninhibitor Encequidar (Pac+E) bioverfügbar gemacht wurde. Die pharmakokinetische Exposition (AUC) entspricht derjenigen von IV Pac 80 mg/m<sup>2</sup> mit Spitzenkonzentrationen, die etwa 1/10 der IV Pac betragen. Ziel der Studie war die Bestimmung des Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils von oralem Pac+E im Vergleich zu IV Pac bei Patienten mit mBC. Orales Paclitaxel lieferte bessere Ergebnisse als intravenöses Paclitaxel bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs in einer Phase-III-Studie.

**Patienten/Methoden**

Die Studie ist eine zulassungsrelevante, offene, randomisierte Phase-III-Studie zu oralem 205mg/m<sup>2</sup> Pac+E an 3 Tagen/Woche im Vergleich zu IV Pac in der angegebenen Dosis von 175mg/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen. Die Probanden wurden im Verhältnis 2:1 auf Pac+E vs. IV Pac randomisiert. Der primäre Endpunkt war die radiologisch bestätigte Tumoransprechrate (CR und PR) an zwei aufeinanderfolgenden Zeitpunkten im Abstand von 3-6 Wochen bis zum Studientag 160 unter Anwendung der RECIST v1.1-Kriterien, die von einem verblindeten, unabhängigen zentralen Radiologie-Unternehmen ausgewertet wurden. Das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) waren sekundäre Endpunkte.

**Resultate**

Insgesamt wurden 402 mBC-Patientinnen in die Studie aufgenommen (Pac+E 265 vs. IV Pac 137); die demografischen Merkmale waren ausgewogen. Ein ähnlicher Prozentsatz der Patientinnen in jeder Behandlungsgruppe erhielt eine vorherige Taxan-Therapie (Pac+E, 28%; IV Pac, 31%). Für die ITT-Population zeigte die abschliessende Analyse des primären Endpunkts des bestätigten Tumoransprechens einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungen: Pac+E 35,8% vs. IV Pac 23,4%, ein Unterschied von 12,4%, p=0,011, zugunsten von Pac+E. Für die nach Protokoll definierte mITT-Population (auswertbare Scans bei Studienbeginn und Erhalt des ersten Dosierungszyklus) lag die bestätigte Ansprechrate bei 40,4 % für Pac+E gegenüber 25,5 % für IV Pac (p=0,005). Das Tumoransprechen war in allen klinisch wichtigen Untergruppen übereinstimmend. Das Ansprechen war dauerhaft. Bestätigte Ansprechen von >150 Tagen waren 51% der Responder für Pac+E und 38% der Responder für IV Pac. Es gab einen höheren Prozentsatz von Pac+E-Patienten, die zum Zeitpunkt des Endpunkts der Studie eine laufende Behandlung erhielten, im Vergleich zu den Probanden mit IV Pac: 51 (19 %) bzw. 18 (13 %).

Die Analyse des PFS zeigte einen starken Trend in der nach Protokoll vordefinierten mITT-Population mit einem Median von 8,5 und 6,9 Monaten (p=0,065) für Pac+E bzw. IV Pac. Die laufende Analyse des OS in der mITT-Population sprach für Pac+E (p=0,02) mit einem Median von 27,9 Monaten gegenüber 16,5 Monaten für Pac+E bzw. IV Pac. Die Pac+E-Gruppe hatte eine geringere Inzidenz von Alopezie und ein geringeres Auftreten und einen geringeren Schweregrad von neuropathischen Nebenwirkungen im Vergleich zu IV Pac (17 % gegenüber 57 % bis Woche 23), wobei neuropathische Symptome des Schweregrads 3 bei 1 % für Pac+E gegenüber 8 % für IV Pac beobachtet wurden. Das Toxizitätsprofil von Pac+E war im Allgemeinen ähnlich wie bei IV Pac. Allerdings wurden in der Pac+E-Gruppe höhere Raten von Neutropenie, Infektionen und gastrointestinalen AEs beobachtet. Das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Wirkungen war bei beiden Behandlungen am höchsten bei Probanden, bei denen vor der Behandlung Anzeichen einer Leberfunktionsstörung auftraten. Das Protokoll wurde geändert, um diesem Umstand Rechnung zu tragen.

**Schlussfolgerungen**

Oral verabreichtes Paclitaxel + Encequidar ist das erste oral verabreichte Paclitaxel, welches eine Überlegenheit gegenüber IV-Paclitaxel in Bezug auf bestätigtes Ansprechen, progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben bei minimaler klinisch bedeutsamer Neuropathie zeigte.

**Quelle:** Cutler DL et al. Oral paclitaxel with encequidar: The first orally administered paclitaxel shown to be superior to IV paclitaxel on confirmed response and survival with less neuropathy: A phase III clinical study in metastatic breast cancer. SABCS 2021, Abstract GS6-01

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

# VERZENIOS® EVERYDAY<sup>1</sup>

For patients who have clinical characteristics that typically confer a less favorable prognosis <sup>‡,2</sup>





**VERZENIOS® + AI**

**28.2 months mPFS<sup>3</sup>**

vs. 14.8 months with AI alone  
HR = 0.540 (95% CI: 0.418-0.698)  
P<0.0001

**VERZENIOS® + FULVESTRANT**

**16.4 months mPFS<sup>4</sup>**

vs. 9.3 months with fulvestrant alone  
HR = 0.553 (95% CI: 0.449-0.681)  
P<0.0001

**VERZENIOS® MONOTHERAPY**

**19.7% ORR<sup>5</sup>**

(95% CI: 13.3-27.5)  
Clinical Benefit Rate (CBR) = 42.4%  
(CBR = ORR+SD≥6 months)

**For women with HR+/HER2- locally advanced or metastatic breast cancer\*<sup>5,1</sup>**

- in combination with an aromatase inhibitor as initial endocrine-based therapy
- in combination with fulvestrant in women who have received prior endocrine therapy
- as monotherapy following disease progression after endocrine therapy and chemotherapy in the metastatic setting\*\*

mPFS = median Progression-Free Survival AI = Aromatase Inhibitor ORR = Objective Response Rate SD = Stable Disease  
<sup>‡</sup> In prospective and retrospective subgroup analyses of the MONARCH 2 and MONARCH 3 studies, following clinical characteristics typically confer a less favorable prognosis: liver metastases, progesterone receptor negative tumors, high grade tumors, or short treatment-free interval (<36 months)  
<sup>\*</sup> Verzenios is indicated for the treatment of postmenopausal women with hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative locally advanced or metastatic breast cancer  
<sup>§</sup> In pre- or perimenopausal women, the endocrine therapy should be combined with a LHRH-agonist (LHRH = Luteinizing Hormone-Releasing Hormone)  
<sup>\*\*</sup> As monotherapy following disease progression after endocrine therapy and one or two chemotherapy regimens in the metastatic setting, when chemotherapy is not suitable  
<sup>1</sup> Verzenios® Summary of Product Characteristics, www.swissmedinfo.ch <sup>2</sup> Di Leo A et al. Prognostic characteristics in hormone receptor-positive advanced breast cancer and characterization of abemaciclib efficacy. NPJ Breast Cancer 2018; 4:41. DOI: 10.1038/s41523-018-0094-2 <sup>3</sup> Johnston S et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer 2019; 5: 5. DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z <sup>4</sup> Sledge GW Jr et al. MONARCH 2: Abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR+/HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. J Clin Oncol. 2017; 35: 2875-2884. DOI: 10.1200/JCO.2017.73.7585 <sup>5</sup> Dickler MN et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. Clin Cancer Res. 2017; 23: 5218-5224. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754

**Verzenios® (abemaciclib) film-coated tablets**  
**I:** Treatment of postmenopausal women with hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative locally advanced or metastatic breast cancer: in combination with an aromatase inhibitor as initial endocrine-based therapy or in combination with fulvestrant in women who have received prior endocrine therapy. As monotherapy following disease progression after endocrine therapy and one or two chemotherapy regimens in the metastatic setting, when chemotherapy is not suitable. In pre- or perimenopausal women combined with a LHRH-agonist. **P:** The recommended dose is 150 mg twice daily when used in combination with endocrine therapy and as a single agent 200 mg twice daily. **CI:** Hypersensitivity. **W/P:** Neutropenia, infections, Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis, diarrhoea, increased aminotransferases, venous thromboembolism. Contains lactose. Verzenios can have an influence on the ability to drive and use machines. **IA:** CYP3A4 inhibitors can increase plasma concentration of abemaciclib, CYP3A4 inducer may decrease plasma concentration of abemaciclib. The effect of P-gp or BCRP inhibition on abemaciclib PK has not been evaluated. Caution and monitoring of toxicity is recommended during concomitant treatment with sensitive substrates of P-gp or BCRP that have a narrow therapeutic index, such as digoxin and dabigatran. Sensitive substrates of P-gp or BCRP that do not have a narrow therapeutic index such as pitavastatin, pravastatin and rosuvastatin may be used with caution. Abemaciclib and its major active metabolites inhibit the renal transporters OCT2, MATE1, and MATE2-K at concentrations achievable at the approved recommended dosage. **Pr/L:** There are no data from the use of abemaciclib in pregnant women. Therefore, Verzenios should not be used during pregnancy and in women of childbearing potential without use of contraception, unless this is absolutely necessary. If Verzenios is used during pregnancy or if a patient gets pregnant during therapy, the patient should be advised of the potential risk for the fetus. It is unknown whether abemaciclib is excreted in human milk. A risk to newborns/infants cannot be excluded. Women should not breast-feed during treatment with abemaciclib and for at least up to 3 weeks after last administration of abemaciclib. **ADR:** Very common: Infections, neutropenia, anemia, leukopenia, thrombocytopenia, decreased appetite, dysgeusia, dizziness diarrhoea, dausea, abdominal pain, vomiting, alopecia, pruritus, fatigue, pyrexia, increased ASAT/ALAT, decreased appetite. Common: Venous thromboembolism, lymphopenia, Interstitial lung disease/pneumonitis. **P:** 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg: 28 and 56 film-coated tablets. Dispensing category A. Reimbursed. Consult www.swissmedinfo.ch for further information. Eli Lilly (Suisse) SA, ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE). V11-2020

# Die sich entwickelnde Behandlungslandschaft bei HER2-positivem metastasierendem Brustkrebs



Prof. Dr. med. Volkmar Müller

**A** einer virtuellen Pressekonferenz von Daiichi Sankyo anlässlich des San Antonio Breast Cancer Symposium 2021 wurden neue Daten zu ENHERTU (Trastuzumab Deruxtecan) aus der klinischen Studie DESTINY Breast03 und Real-World-Daten aus den Anwendungskohorten des Compassionate Use Program präsentiert. Dies unter dem Vorsitz von **Prof. Dr. med. Volkmar Müller**, Hamburg.

## HER-2: Von einem negativen prognostischen Marker zu einem Prädiktor für therapeutische Ansätze

HER2-positiver Brustkrebs ist eine aggressive Krankheit und betrifft 20-30% der an Brustkrebs Erkrankten und diese hatten ein schlechteres Ergebnis als die HER2-Negativen. Dies änderte sich, als ein monoklonaler Antikörper (Trastuzumab) entwickelt und bei HER2-positivem Brustkrebs eingesetzt wurde, so Prof. Müller in seiner Einleitung.

## Updates von der DESTINY-Breast03 Studie

Bei metastasierendem HER2+ Brustkrebs sind Fortschritte erzielt worden, doch es besteht weiterhin ungedeckter Bedarf, betonte **Prof. Dr. med. Javier Cortes**, Barcelona. Die Standardbehandlung ist in der ersten Linie Trastuzumab + Pertuzumab + Taxane. Diese verlängerte das mPFS auf 18.7 Monate, wie in CLEOPATRA gezeigt wurde. Die EMILIA-Studie mit T-DM1 ergab ein mPFS von 9.6 Monaten in der zweiten Linie und etablierte T-DM1 als Zweitlinien-Standard of Care. Praxisstudien zeigten ein mPFS von 6-7 Monaten, und in der randomisierten KATE2-Studie wurde ein mPFS von 6.8 Monaten erzielt. In DESTINY-Breast01, einer Drittlinien Phase-2-Einzelarm-Studie, zeigte Trastuzumab Teruxdecan (T-DXd) ein mPFS von 19.4 Monaten, was zu behördlichen Zulassungen weltweit führte. Angesichts dieser Daten wurde T-DXd in einer direkten Vergleichsstudie mit T-DM1 bei vorbehandeltem HER2+mBC untersucht. Die entsprechende Studie DESTINY-Breast03 war die erste Phase-3-Studie, welche T-DXd mit T-DM1 verglich. T-DXd zeigte eine klinisch bedeutende und statistisch signifikante Verbesserung des PFS im Vergleich zu T-DM1. Diese Verbesserung wurde über alle Subgruppen festgestellt, einschliesslich einer 75%-Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod bei Patientinnen mit Hirnmetastasen. T-DXd zeigte zudem in allen Patientenuntergruppen einen konsistenten ORR-Nutzen gegenüber T-DM1. Dieser ORR-Nutzen war bei allen Patientinnen mit oder ohne Hirnmetastasen gleich.



Prof. Dr. med. Javier Cortes

## Zusammenfassung des Referenten

- Wirksamkeitsdaten zeigen einen konsistenten Vorteil von T-DXd (PFS und ORR) gegenüber T-DM1 in allen Patientenuntergruppen.
- Bei Patientinnen mit und ohne Hirnmetastasen führte T-DXd im Vergleich zu T-DM1 zu einer besseren Krankheitskontrolle.
- Die T-DXd-Behandlung ist mit einer deutlichen intrakraniellen Reaktion und einem Rückgang der ZNS-Erkrankung verbunden: 27,8% intrakranielle CR für T-DXd gegenüber 2,8% für T-DM1.
- T-DXd zeigte ein vergleichbares Sicherheitsprofil wie T-DM1, mit niedrigeren expositionsbereinigten Raten von Medikament-induzierten unerwünschten Nebenwirkungen.

Diese Daten sprechen dafür, dass T-DXd zur Standardtherapie bei der Zweitlinienbehandlung von HER2 + mBC wird.

In DEBBRAH, einer offenen Phase-2-Multicenter-Einzelarm-Studie mit 5 Kohorten, zeigte T-DXd eine ermutigende Aktivität bei Patientinnen mit Hirnmetastasen, wie Prof. Cortes abschliessend festhielt.

## Behandlung von HER2-positivem metastasierendem Brustkrebs in der realen Umgebung in Europa

Die neuen ESMO-Richtlinien empfehlen T-DXd als Standard in der Zweitlinienbehandlung des HER2-positiven metastasierenden Brustkrebs. T-DXd ist die bevorzugte Option in der zweiten Linie. Falls T-DXd nicht verfügbar ist, wird T-DM1 empfohlen und bei aktiven Hirnmetastasen Tucatinib + Taxane + Capecitabine. In der dritten Linie Tucatinib + Taxane + Capecitabine oder T-DXd oder T-DM1. T-DXd (Enhertu®) ist von der EMA zugelassen und wurde im November 2021 auch in der Schweiz von Swissmedic zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit nicht resezierbarem oder metastasierendem HER2-positivem Brustkrebs, die zwei oder mehr vorgängige HER2-basierte Regimes erhalten haben, hielt **Frau Prof. Dr. med. Véronique Diéras**, Rennes, fest.



Prof. Dr. med. Véronique Diéras

Klinische Studien sind der Goldstandard für die Bewertung der Wirksamkeit einer neuen Behandlung. Sie sind essentiell für die Zulassung. Die Population ist gut definiert, die Studien sind randomisiert und sehr gut definiert für die Bewertung und Überwachung. Evidenz aus der Praxis (Real-World-Daten) stammen aus retrospektiven und prospektiven Studien und umfassen eine breitere Population (Komorbiditäten, Alter usw.). Sie stellen das Routineverfahren für die Bewertung und Überwachung unerwünschter Ereignisse dar. Beide sind komplementär zur Bewertung von Sicherheit und Wirksamkeit, so die Referentin.

## Kohorten-ATU-Programm T-DXd in 3+ Linien

ATU (Temporary Authorisation for Use) ist keine klinische Studie. Es erlaubt die ausnahmsweise Verwendung von Arzneimitteln, die keine Zulassung haben. Patienten konnten eingeschlossen werden, wenn sie die Zulassungskriterien erfüllten (Erwachsene mit HER2-positivem mBC konnten eingeschlossen werden, wenn sie die Zulassungskriterien erfüllten (Erwachsene mit HER2-positivem mBC nach  $\geq 2$  vorgängigen Linien HER2-gerichteter Behandlung) und keine Kontraindikationen vorlagen (z.B. interstitielle Lungenkrankheit in der Vorgeschichte oder schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auf monoklonale Antikörper). Die Datenerhebung begann am 30. September 2020 und endete am 31. März 2021. Die Datenerhebung war nicht obligatorisch. ATU wurde bei 468 Patientinnen in 6 Monaten gewährt. 272 Patientinnen verfügten über vollständige Nachbeobachtungsdaten. Bei 166 (67,2%) von diesen wurde der Tumor während der Nachbeobachtung untersucht. Unter ihnen hatten 89 (56,7%) ein komplettes oder partielles Ansprechen, wie von den verschreibenden Ärzten berichtet wurde. 87,9% der Patientinnen, die eine Tumorbewertung hatten, wiesen keine progrediente Krankheit auf. Das Sicherheitsprofil von T-DXd war beherrschbar und es traten keine neuen Sicherheitssignale auf. Trotz der langen Nachbeobachtungszeit (im Median 1,9 Monate bei Patientinnen, die nicht Teil der nominativen ATU vor der cATU waren) hat mehr als die Hälfte der Patienten auf T-DXd angesprochen.

## Zusammenfassend kann festgehalten werden:

Sehr schnelle Aufnahme von 468 Patienten in kurzer Zeit, was den ungedeckten medizinischen Bedarf für eine stark vorbehandelte Population verdeutlicht. Die meisten der Patientinnen hatten zuvor Trastuzumab, Pertuzumab und T-DM1 erhalten. T-DXd zeigte eine Antitumorwirkung mit einer Ansprechrate (56,7 %), die in der gleichen Grössenordnung liegt wie die in DESTINY-Breast01 (62%) berichtete. Das Sicherheitsprofil von T-DXd war überschaubar und es wurden keine neuen Sicherheitssignale gemeldet – insbesondere keine tödlichen Fälle von ILD.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

	Number of Events		Median PFS, mo (95% CI)		HR (95% CI)	
	T-DXd	T-DM1	T-DXd	T-DM1		
<b>All patients</b>	87/261	158/263	NE (18.5-NE)	6.8 (5.6-8.2)	0.2840 (0.2165-0.3727)	
<b>Hormone receptor status</b>	Positive (n = 272)	46/133	84/139	22.4 (17.7-NE)	6.9 (4.2-9.8)	0.3191 (0.2217-0.4594)
	Negative (n = 248)	41/126	73/122	NE (18.0-NE)	6.8 (5.4-8.3)	0.2965 (0.2008-0.4378)
<b>Prior pertuzumab treatment</b>	Yes (n = 320)	57/162	98/158	NE (18.5-NE)	6.8 (5.4-8.3)	0.3050 (0.2185-0.4257)
	No (n = 204)	30/99	60/105	NE (16.5-NE)	7.0 (4.2-9.7)	0.2999 (0.1924-0.4675)
<b>Visceral disease</b>	Yes (n = 384)	72/195	123/189	22.2 (16.5-NE)	5.7 (4.2-7.0)	0.2806 (0.2083-0.3779)
	No (n = 140)	15/66	35/74	NE (NE-NE)	11.3 (6.8-NE)	0.3157 (0.1718-0.5804)
<b>Prior lines of therapy<sup>a</sup></b>	0-1 (n = 258)	46/132	75/126	22.4 (17.9-NE)	8.0 (5.7-9.7)	0.3302 (0.2275-0.4794)
	$\geq 2$ (n = 266)	41/129	83/137	NE (16.8-NE)	5.6 (4.2-7.1)	0.2828 (0.1933-0.4136)
<b>Patients with BM</b>	Yes (n = 82)	22/43	27/39	15.0 (12.5-22.2)	3.0 (2.8-5.8)	0.2465 (0.1341-0.4529)
	No (n = 442)	65/218	131/224	NE (22.4-NE)	7.1 (5.6-9.7)	0.2971 (0.2199-0.4014)

Abb. 1: PFS-Subgruppen in der Studie DESTINY-Breast03: Konsistenter PFS-Vorteil von T-DXd vs. T-DM1 in allen Subgruppen, inkl. 75%-Senkung des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod bei Patientinnen mit Hirnmetastasen.

Vorstellung neuer Daten auf dem SABCS 2021

## Bedeutung des Oncotype DX Breast Recurrence Score® Tests auch bei nodal positiven Patientinnen bestätigt

**Aktuelle Analysen der RxPONDER Studie liefern weitere Evidenz dafür, dass der Test die grosse Mehrheit der Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs identifiziert, bei denen auf eine Chemotherapie verzichtet werden kann.**

Exact Sciences Corp. (NASDAQ: EXAS) gab neue Daten auf dem 2021 San Antonio Breast Cancer Symposium® (SABCS®) bekannt, die den klinischen Wert des Oncotype DX Breast Recurrence Score® Tests bestätigen. Die Studie RxPONDER (Rx for Positive Node, Endocrine Responsive Breast Cancer) wird vom unabhängigen SWOG Cancer Research Network durchgeführt und vom National Cancer Institute (NCI) finanziert.

«Die vorhandene Evidenz zum Oncotype DX® Test wird durch die neuen Ergebnisse erweitert, die die Bedeutung des Oncotype DX® Tests als wichtige Information für eine personalisierte, verbesserte Brustkrebsbehandlung unterstreichen», so Rick Baehner, M.D., Chief Medical Officer, Präzisionsonkologie, Exact Sciences.

### Neue Daten aus RxPONDER bestätigen bisherige Erkenntnisse

Nach der kürzlich erfolgten Veröffentlichung der initialen Studienergebnisse im New England Journal of Medicine (1) stellte Dr. Kevin Kalinsky, Leiter der klinischen Prüfung, nun in einer mündlichen Sitzung (2) auf dem SABCS die aktuellen Daten vor. Auch die Analyse über einen längeren Nachbeobachtungszeitraum (im Median 6,1 Jahre) zeigte, dass postmenopausale Frauen mit ein bis drei positiven Lymphknoten und Recurrence Score® Ergebnissen von 0 bis 25 nicht von einer adjuvanten Chemotherapie profitieren. Etwa zwei von drei Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium befinden sich zum Zeitpunkt der Diagnose in der Postmenopause (3).

Wie jetzt berichtet, ergab die aktuelle Analyse des Fernmetastasen-freien Intervalls (definiert als Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen oder bis zum Tod durch Brustkrebs) bei prämenopausalen Frauen mit einem Recurrence Score® Wert von 0 bis 13 einen absoluten Nutzen von 2,3 % nach fünf Jahren. Für Frauen mit einem Recurrence Score® Wert von 14 bis 25 lag der Nutzen bei 2,8 %.

### Therapieentscheid unter Mithilfe des Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test kann Mehrheit postmenopausaler Frauen Chemotherapie ersparen

Die Studie RxPONDER definierte erfolgreich den Nutzen einer Chemotherapie bei Patientinnen mit nodal-positivem Brustkrebs im Frühstadium und Oncotype DX Breast Recurrence Score® Ergebnissen von 0 bis 25.

In der Studie zeigte sich bei postmenopausalen Frauen mit ein bis drei positiven Lymphknoten und Recurrence Score® Ergebnissen zwischen 0 und 25 nach einem Follow-up von im Median fünf Jahren kein Nutzen aus einer Chemotherapie. Das bedeutet, dass schwere Nebenwirkungen der Behandlung möglicherweise vermieden werden können. Eine wichtige Erkenntnis ist, dass unabhängig von der Anzahl der betroffenen Lymphknoten, Tumorgrad oder -grösse kein Nutzen einer Chemotherapie festgestellt wurde. Bei prämenopausalen Frauen mit ein bis drei positiven Lymphknoten wurde ein statistisch signifikanter Nutzen der Chemotherapie festgestellt.

Bei etwa einem Drittel der Patientinnen hat sich bei Diagnose eines Hormonrezeptor (HR)-positiven, HER2-negativen Mammakarzinoms im Frühstadium der Krebs bereits bis in die Lymphknoten ausgebreitet. Die grosse Mehrheit dieser Patientinnen erhält derzeit eine Chemotherapie (4), obwohl etwa 85 % ein Recurrence Score® Ergebnis von 0 bis 25 aufweisen (5). Zudem sind etwa zwei von drei Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium postmenopausal (3).

«Unser Ziel mit RxPONDER war es, besser zu definieren, ob eine adjuvante Chemotherapie eingesetzt werden sollte, um anstelle eines One-fits-all-Vorgehens eine personalisierte Behandlung zu ermöglichen», so Kevin Kalinsky M.D., Hauptautor der Studie, langjähriger SWOG-Prüfarzt und Leiter des Glenn Family Breast Center am Winship Cancer Institute der Emory University. «Diese praxisverändernden Ergebnisse belegen definitiv, dass postmenopausalen Frauen mit dieser häufigen Form von Brustkrebs eine unnötige Chemotherapie erspart und stattdessen mit einer Hormontherapie als alleiniger Therapie geholfen werden kann. Damit gibt es die Möglichkeit für Zehntausende Frauen, den zeitlichen Aufwand und die schädlichen Nebenwirkungen zu vermeiden, sowie die zusätzlichen Kosten für das Gesundheitssystem einzusparen, die mit einer Chemotherapie verbunden sein können. Bei Frauen, die vor der Menopause mit Brustkrebs diagnostiziert werden und von einer Chemotherapie profitieren können, helfen die Daten, Risiko und Nutzen einer Chemotherapie individuell abzuwägen.»

Auf Basis der Ergebnisse aus der Studie RxPONDER hat das National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) (6) seine Brustkrebs-Leitlinien aktualisiert und den Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test als den einzigen Test anerkannt, der zur Vorhersage des Nutzens einer Chemotherapie bei Brustkrebs im Frühstadium mit ein bis drei positiven axillären Lymphknoten, einschliesslich Mikrometastasen, herangezogen werden kann (7). Der Oncotype DX® Test ist jetzt der einzige Test, der aufgrund der besten Evidenz bei nodal-negativen sowie postmenopausalen, nodal-positiven (mit ein bis drei positiven Lymphknoten) Patientinnen als «bevorzugt» eingestuft wurde. Zudem empfiehlt das NCCN die Erwägung des Tests zur Beurteilung der Prognose bei prämenopausalen, nodal-positiven Patientinnen, für die eine Chemotherapie in Frage kommt. Als eine der grössten klinischen Studien an Patientinnen mit nodal-positivem, Hormonrezeptor-(HR)-positivem, HER-2-negativem Brustkrebs im Frühstadium umfasste RxPONDER über 5000 Frauen mit bis zu drei positiven Lymphknoten. Die prospektive randomisierte Phase-III-Studie wurde an 632 Prüfzentren in neun Ländern durchgeführt.

In der Schweiz ist der Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test seit dem 1.1.2015 in den Grundversicherungsleistungen enthalten. Die Indikation ist das primäre, invasive ER+, HER2- Mammakarzinom mit bis zu 3 befallenen Lymphknoten, für welche die konventionellen Befunde allein keine eindeutige Entscheidung bezüglich einer adjuvanten Chemotherapie erlauben.

Referenz: [www.bag.admin.ch/bag/de/home/](http://www.bag.admin.ch/bag/de/home/)

#### Literatur:

1. Paik et al. *J Clin Oncol*. 2006.
2. Sparano et al. *N Engl J Med*. 2015.
3. Sparano et al. *N Engl J Med*. 2018.
4. Geyer et al. *npi Breast Cancer*. 2018.
5. Albain et al. *Lancet Oncol*. 2010.
6. Kalinsky et al. *N Engl J Med*. 2021.
7. Kalinsky et al. SABCS 2021.

#### IMPRESSUM

**Berichterstattung:** Lukas Burger

**Redaktion:** Regula Patscheider

Inhaltlich verantwortlich und finanziert von  
**Exact Sciences International GmbH, Baar**

© Aertzerverlag medinfo AG, Erlenbach

FÜR IHRE PATIENTINNEN MIT HR+, HER2-, INVASIVEM BRUSTKREBS IM FRÜHSTADIUM

oncotypeDX  
Breast Recurrence Score

Es war noch nie  
so eindeutig

Der Test zur Vorhersage des  
Chemotherapienutzens<sup>a,1-7</sup>

TAILORx  
und  
RxPONDER  
etablieren den  
Oncotype DX® Test  
als Behandlungs-  
standard<sup>1-7</sup>



NEIN  
CHEMOTHERAPIE

JA  
CHEMOTHERAPIE

<sup>a</sup> Die Vorhersage des Chemotherapie-Nutzens wurde für NO Patientinnen basierend auf der NSABP B-20-Studie<sup>1,4</sup> und für NI post-menopausale Patientinnen basierend auf der SWOG-8814-Studie<sup>5</sup> etabliert. TAILORx und RxPONDER verfeinerten die Schätzungen des Chemotherapie-Nutzens für Patientinnen mit Recurrence Score® Ergebnissen zwischen 11-25 bzw. Recurrence Score® Ergebnissen zwischen 0-25.<sup>3,6,7</sup>

#### Referenzen:

1. Paik et al. *J Clin Oncol*. 2006.
2. Sparano et al. *N Engl J Med*. 2015.
3. Sparano et al. *N Engl J Med*. 2018.
4. Geyer et al. *npi Breast Cancer*. 2018.
5. Albain et al. *Lancet Oncol*. 2010.
6. Kalinsky et al. *N Engl J Med*. 2021.
7. Kalinsky et al. SABCS 2021.

HR+ = Hormonrezeptor-positiv;  
HER2- = human epidermal growth factor receptor 2-negativ;  
NO = Nodal-negativ; NI = Nodal-positiv (bis zu 3 befallene Lymphknoten);  
TAILORx = Trial Assigning Individualized Options for Treatment (Rx);  
RxPONDER = a clinical trial Rx for Positive Node, Endocrine Responsive breast cancer

Oncotype DX Breast Recurrence Score ist ein eingetragenes Warenzeichen von Genomic Health, Inc. Exact Sciences ist ein eingetragenes Warenzeichen der Exact Sciences Corporation. © 2022 Genomic Health, Inc. Alle Rechte vorbehalten. EXS13402\_0122\_DE\_CH

oncotypeDX  
Breast Recurrence Score

EXACT  
SCIENCES

# Samuraciclib, ein erster oraler, selektiver Inhibitor der Klasse CDK7

Daten zu CDK7 in Kombination mit Fulvestrant bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem Brustkrebs wurden basierend auf der Präsentation von **Prof. Charles Coombs**, London, von **Prof. Ruth O'Reagan**, Rochester, vorgetragen.

Samuraciclib ist ein niedermolekularer selektiver ATP-kompetitiver Inhibitor von CDK7. Er wirkt synergistisch mit Hormontherapien bei HR+ Brustkrebs-Xenograft-Modellen. Er blockiert die CDK7-vermittelten onkogenen Effekte, den Zellzyklus von anderen CDKs durch Phosphorylierung sowie die Transkription von onkogenen und antiapoptotischen Genen. Samuraciclib fördert das Signalling durch Hormonrezeptoren (ER und AR) und deren Aktivierung.

Die Inhibition des Wachstums von ER+ Brustkrebs mit Samuraciclib ist am stärksten in Kombination. Es ist aktiv mit Tamoxifen und Fulvestrant via direkte Inhibition der Phosphorylierung des Estrogenrezeptors.

## Studie NCT03363893

Patientinnen im Alter 18 Jahren und mehr mit histologisch bestätigtem, metastatischem oder lokal fortgeschrittenem, ER+ und/oder PGR+, HER2- Brustkrebs wurden in die Studie eingeschlossen. Sie mussten messbare Krankheit und eine vorgängige Therapie mit einem CDK4/6-Inhibitor aufweisen, sowie kein vorheriges Fulvestrant, höchstens 1 Linie Chemotherapie oder 2 Linien endokrine Therapie für fortgeschrittenen Brustkrebs. Sie wurden mit Samuraciclib 240mg QD + Fulvestrant 500 mg q4w (n=6) oder Samuraciclib 360mg QD + Fulvestrant 500mg q4w (n=25) behandelt.

Die Ziele waren die Bestimmung der Dosierungsschemata von Samuraciclib und Fulvestrant, die in einer nachfolgenden randomisierten Phase-2-Studie aufgenommen werden soll, sowie die Bestimmung der ersten Anzeichen von Aktivität und potenzieller Biomarker.

## Resultate

Die Therapie mit Samuraciclib zeigte eine dauerhafte Wirksamkeit. Die klinische Nutzenrate nach 24 Wochen (CBR24) betrug 36%, ohne Lebermetastasen CBR24 55%. Bestes Ansprechen nach RECIST bestätigte, dass die auf Samuraciclib basierende Therapie aktiv ist. 72% der auswertbaren Patientinnen hatten eine Tumorverkleinerung.

Das mediane PFS gemäss TP53-Status betrug 32 Wochen beim Wildtyp und 7.9 Wochen bei mutiertem TP53. Der TP53-Status scheint das Ergebnis der Samuraciclib-Therapie vorherzusagen. Die Auswirkung der TP53-Mutation in dieser Studie ist grösser als die, die für eine Reihe von anderen Therapien berichtet wurde. Präklinische Daten deuten darauf hin, dass die CDK7-Inhibition den p53-Signalweg bei TP53-Wildtyp, HR+ Brustkrebszellen, inklusive Apoptose aktiviert. Die Aktivierung des p53-Signalwegs durch Samuraciclib scheint in Kombination mit den anderen Effekten der CDK7-Hemmung bei der Kontrolle des Krebswachstums zu wirken.

Patientinnen mit TPS-Wildtyp-Tumoren machen ca. 70% der Patientinnen in dieser Situation aus, was bedeutet, dass Samuraciclib das Potenzial hat, bei der Mehrheit der Patientinnen einen Nutzen zu haben.

Das mediane PFS wurde bei Patientinnen ohne Lebermetastasen im Ausgangszustand noch nicht erreicht. Bei Patientinnen mit Lebermetastasen betrug es 11.9 Wochen. Das Vorhandensein von Lebermetastasen ist als Risikofaktor für eine schlechte Prognose bei Patientinnen mit HR+ Brustkrebs bekannt. Die Stärke des beobachteten Effekts deutet darauf hin, dass Lebermetastasen ein Vorhersagepotenzial für den klinischen Nutzen einer Samuraciclib-basierten Therapie haben.

## Sicherheit

Samuraciclib-bezogene unerwünschte Wirkungen wurden bei mehr als 10% der Patientinnen beobachtet. Reversible geringgradige GI-Ereignisse waren am häufigsten. Von 11 Patientinnen, die eine Dosisreduktion hatten, setzten 9 die Therapie fort. Es wurden keine Neutropenien oder signifikante Myelosuppressionen festgestellt.

Eine langfristige Verabreichung von Samuraciclib wurde bei vielen Patientinnen erreicht. Bei 6 Patientinnen wurde die Therapie aufgrund von GI-Ereignissen abgesetzt. Ondansetron-Prophylaxe ist Routine für Patienten, die Samuraciclib erhalten.

## Schlussfolgerungen

Samuraciclib plus Fulvestrant ist wirksam bei mit CDK4/6-Inhibitoren vorbehandeltem HR+ Brustkrebs.

Der TP53-Wildtyp-Status des Tumors (durch ctDNA) kann bei diesen Patientinnen den erweiterten Nutzen einer Samuraciclib-basierten Therapie vorhersagen.

Samuraciclib wird in zukünftigen klinischen Studien zusammen mit oralen SERDs (selective estrogen receptor degrader) verabreicht, um den begrenzten PFS-Vorteil der Einzelwirkstofftherapie zu verlängern.

**Quelle:** Coombs SC et al. Study of Samuraciclib (CT7001), a first in class, oral, selective inhibitor of CDK7, in combination with fulvestrant in patients with advanced hormone-receptor-positive, HER2-negative breast cancer, presented at SABCS 2021.

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

ONKOLOGIE

## FULVESTRANT XIROMED

### Fulvestrant füllt die therapeutische Lücke nach Versagen der Aromatase-Hemmer

Fulvestrant bindet mit ähnlicher Affinität wie Estradiol an Östrogenrezeptoren, hemmt die Bindung von Östrogenen und führt zur «Downregulierung» der Rezeptoren.<sup>1</sup> Fulvestrant ist im Unterschied zu Tamoxifen ein reiner Östrogenantagonist. Agonistische Effekte sind bisher nicht bekannt. Fulvestrant zeigt keine Kreuzresistenz gegenüber zuvor eingesetzten Hormontherapien.<sup>2</sup>

Damit steht postmenopausalen Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach Versagen einer Therapie mit nichtsteroidalen Aromatasehemmern mit **Fulvestrant Xiromed** eine effektive und zudem **kostengünstige Option** zur Verfügung.

<sup>1</sup> Fulvestrant for advanced breast cancer. Med Letter 2002; 44, 65–66.

<sup>2</sup> Robertson JF et al. Endocrine treatment options for advanced breast cancer – the role of fulvestrant. Eur J Cancer 2005; 41, 346–356.

- ✓ Fertigspritzen aus Glas mit Safety Device (Safety-Glide™) zur Prävention von Stichverletzungen
- ✓ Packung mit Serialisierung und Blindenschrift
- ✓ Monotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinoms
- ✓ 1 Dosierung, 1 Packungsgrösse
- ✓ Produktdatenblatt\*
- ✓ Konkurrenzloser Preisvorteil



**Fulvestrant Xiromed**  
**W:** Fulvestrantum. **I:** Monotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen. Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden, Östrogenrezeptor-positiven, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER2)-negativen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne endokrine Vortherapie. Kombinationstherapie mit Palbociclib zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom. **D:** Monotherapie: Tag 1, 15 und 29 sowie danach monatlich 500 mg i.m. also je eine Fertigspritze in jede Gesässchäfte (Glutealbereich) langsam über 1–2 Minuten injizieren. Kombinationstherapie: empfohlene Dosis von Palbociclib 125 mg einmal täglich während 21 Tagen. Dosierung von Fulvestrant Xiromed analog der Monotherapie. **Spezielle Dosierungsanweisungen** siehe [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch). **KB:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. **Leberinsuffizienz** Child-Pugh C, Schwangerschaft, Stillzeit. **VM:** Monotherapie: Vorsicht bei Blutungsneigung, Thrombozytopenie oder bei Patienten unter Antikoagulation. Aufgrund des Wirkmechanismus besteht das Risiko einer Osteoporose. Bei der Behandlung mit Fulvestrant an der dorso-glutealen Injektionsstelle ist Vorsicht geboten aufgrund der Nähe des darunterliegenden Ischiasnervs. Dieses Arzneimittel enthält 500 mg Benzylalkohol pro Fertigspritze. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen. Dieses Arzneimittel enthält 12 Vol% Ethanol entsprechend 480 mg pro Fertigspritze. Es besteht ein gesundheitliches Risiko für Patienten, die unter Alkoholisimus, Lebererkrankungen oder Epilepsie leiden. **IA:** Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeiten von Fulvestrant und Östradiol kann Fulvestrant mit den in den in Immunoassays verwendeten Antikörpern kreuzreagieren und zu falsch erhöhten Östradiol-Messwerten führen. **NW:** Die am häufigsten angegebenen unerwünschten Wirkungen sind Hitzevallungen, Übelkeit und Reaktionen an der Injektionsstelle, die normalerweise leichter Art sind. Hypersensitivitätsreaktionen, Nausea, Erhöhung der Leberenzyme (mehrfachlich < 2x obere Grenze des Normbereiches), Rash, Schmerzen des Muskel-Skelett-Systems, Reaktionen an der Injektionsstelle, urogenitale Infektionen, reduzierte Thrombozytenzahl, Urinkaria, Angioödem, Anorexie, Kopfschmerz, Schwindel, tiefe Venenthrombose, Dyspepsie, Erbrechen, Diarrhoe, Bilirubinverhöhung, Pruritus, Arthritis, vaginale Blutungen, Müdigkeit, Fieber, Schmerzen, periphere Neuropathie, Ischialgie. **P:** Blister mit Fertigspritzen aus Glas mit SafetyGlide™ zu 250 mg/5 ml, Packung mit 2 Fertigspritzen. **AK:** B. **ZI:** Xiromed SA, Cham. **Stand info:** Mai 2021. Ausführliche Informationen siehe [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)



Aktualisierte Ergebnisse der Phase-3-Studie PHOEBE

## Pyrotinib im Vergleich zu Lapatinib in Kombination mit Capecitabine bei Patienten mit HER2-positivem metastasierendem Brustkrebs

**Prof. William J. Gradishar**, Chicago, stellte die Daten auf der Basis der Präsentation von **Prof. Xu Binghe**, Beijing, vor. HER2 hat sich als therapeutisches Ziel für Medikamente zur Behandlung von HER2-positivem Brustkrebs etabliert, wobei genetische Aberrationen bei etwa 15-20% aller Patientinnen mit Brustkrebs auftreten.

In der Zweitlinientherapie ist Trastuzumab Emtansin (T-DM1; ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat) nach einer Therapie auf der Basis von Trastuzumab das bevorzugte Behandlungsschema, das in den internationalen Behandlungsrichtlinien empfohlen wird. Allerdings ist T-DM1 nicht in allen Ländern und Regionen der Welt für die Behandlung von Metastasen zugelassen. Länderspezifische Aspekte sollten berücksichtigt werden. Pyrotinib ist ein niedermolekularer, irreversibler, pan-ErbB-Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor, der gegen EGFR, HER2 und HER4 gerichtet ist. In der Phase-1-Studie (NCT02361112) zeigte die Kombination Pyrotinib plus Capecitabin gute Verträglichkeit und vorläufige Wirksamkeit bei HER2-positivem metastasierendem Brustkrebs. In einer randomisierten Phase-2-Studie (NCT02422199) zeigte Pyrotinib plus Capecitabine einen klinisch bedeutsamen Nutzen und eine akzeptable Verträglichkeit bei Patientinnen mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs, die zuvor mit Taxanen, Anthrazyklinen und/oder Trastuzumab behandelt wurden: ORR 78,5% vs. 57,1% (Pyrotinib + Capecitabin vs. Lapatinib + Capecitabine), PFS: 18,1 vs. 7,0 Monate (HR 0,36, 95% CI 0,23-0,58).

Am SABCS wurden nun die Daten der Phase-3-Studie präsentiert. Die offene, randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studie, die in 29 Krankenhäusern in China durchgeführt wurde, teilte Patientinnen mit pathologisch bestätigtem HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs im Alter von 18-70 Jahren, die einen ECO-Performance-Status von 0 oder 1 hatten und zuvor mit Trastuzumab und Taxanen behandelt worden waren, randomisiert (1:1) einer Gruppe zu, die orales Pyrotinib 400mg (n=134) erhielt bzw. einer Gruppe mit Lapatinib 1250mg (n=132) einmal täglich plus oralem Capecitabine 1000mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich an den Tagen 1-14 jedes 21-tägigen Zyklus zu.

### Resultate

Das mediane PFS war signifikant länger mit Pyrotinib (12,5 Monate vs. 6,5 Monate). Toxizitäten waren beherrschbar. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Diarrhoe (31% unter Pyrotinib vs. 8% unter Lapatinib), sowie das Hand-Fuss-Syndrom (16% vs. 15%). Schwere unerwünschte Wirkungen wurden bei 10% der Patientinnen beobachtet. Es gab keinen Sterbefall in der Pyrotinib-Gruppe und ein plötzlicher Tod in der Lapatinib-Gruppe.

### Schlussfolgerungen

Pyrotinib plus Capecitabine kann als alternative Behandlungsoption für Patientinnen mit HER2-positivem metastasierendem Brustkrebs nach Trastuzumab und Chemotherapie in Betracht gezogen werden.

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

**Quelle:** Binghe Xu. Updated overall survival results from the phase 3 PHOEBE trial of pyrotinib versus lapatinib in combination with capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer, presented at SABCS 2021.

**1<sup>st</sup> LINE  
IBRANCE + AI  
KASSEN-  
VERGÜTET<sup>1</sup>**

**GEMEINSAM  
MEHR ERREICHEN**

**BEI FORTGESCHRITTENEM  
HR+/HER2- BRUSTKREBS<sup>2</sup>**

**1<sup>st</sup>-line** **2<sup>nd</sup>-line**

**PRÄ-, PERI- UND  
POSTMENOPAUSAL<sup>2,3,4</sup>**

IBRANCE® ist indiziert zur Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR+/HER2- fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer, oder, falls sie zuvor eine endokrine Therapie erhielten, in Kombination mit Fulvestrant. Bei prä-/perimenopausalen Frauen kombiniert mit LHRH Analoga.<sup>2</sup>

**AI** = aromatase inhibitor; **HR+/HER2-** = hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor 2 negative; **LHRH** = luteinizing hormone-releasing hormone; **mBC** = metastatic breast cancer; **PFS** = progression-free survival

**Referenzen:** **1.** Angaben zur Spezialitätenliste des Bundesamts für Gesundheit und der Limitatio finden Sie unter [www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx?searchType=Substance&searchValue=Palbociclibum](http://www.spezialitätenliste.ch/ShowPreparations.aspx?searchType=Substance&searchValue=Palbociclibum), Stand 01.08.2021. **2.** Aktuelle Fachinformation IBRANCE® (Palbociclib), [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). **3.** Finn RS et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016;375(20):1925-1936. **4.** Cristofanilli M et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2016;17(4):425-39.

Referenzen sind auf Anfrage erhältlich.

**IBRANCE®** (Palbociclib). **Indikationen:** Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem Aromatasehemmer, oder, falls sie zuvor eine endokrine Therapie erhielten, in Kombination mit Fulvestrant. Bei prä-/perimenopausalen Frauen kombiniert mit LHRH Analoga. **Dosierung:** Erwachsene: 125 mg einmal täglich (mit Mahlzeit) während 21 Tagen, gefolgt von einer siebentägigen Pause. Letrozol-, Anastrozol- oder Exemestan-Dosierung gemäss entsprechender Fachinformation; Fulvestrant-Dosierung gemäss Fachinformation. Dosisanpassung abhängig von individueller Sicherheit und Verträglichkeit. Keine Dosisanpassung bei leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung; Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung 75 mg einmal täglich im Schema 3/1. Bei leichter, mässiger oder schwerer Niereninsuffizienz keine Dosisanpassung erforderlich. Ungenügende Daten bei hämodialysepflichtigen Patienten. Behandlungsabbruch bei interstitieller Lungenerkrankung/Pneumonitis. **Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegenüber Palbociclib oder Hilfsstoffen. **Warnhinweise/Vorsichtsmassnahmen:** Hämatologische Störungen (Blutbildkontrollen erforderlich), Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, Infektionen, Fertilität, QT-verlängernde Co-Medikation, Schwangerschaft/Stillzeit, embryofetale Toxizität. **Interaktionen:** CYP3A4 Inhibitoren, Grapefruit, CYP3A4 Induktoren, Johanniskraut, CYP3A4 Substrate. **Unerwünschte Wirkungen:** Infektionen, Neutropenie (häufig febril), Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Appetit vermindert, Geschmacksstörung, Sehen verschwommen, Tränensekretion verstärkt, trockenes Auge, Epistaxis, interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis, Übelkeit, Stomatitis, Diarrhoe, Erbrechen, ALT bzw. AST erhöht, Alopezie, Ausschlag, trockene Haut, Ermüdung, Asthenie, Fieber, u.a. **Packungen:** 75 mg, 100 mg und 125 mg; 21 Hartgelatine kapseln. Verkaufskategorie A. **Zulassungsinhaber:** Pfizer AG, Schärenmoosstrasse 99, 8052 Zürich. Ausführliche Informationen siehe Arzneimittel-Fachinformation unter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). (V016)

PIP-IBR-CHE-0312 Aug 2021

Best of SABCS 2021

# Die neuesten Updates der SUMMIT-Studie

Die Summit-Studie untersuchte Neratinib + Fulvestrant + Trastuzumab bei Hormonrezeptor-positivem, HER2-mutiertem metastasiertem Brustkrebs und Neratinib + Trastuzumab bei metastasierender Triple-negativer Krankheit. Die Daten wurden von **Prof. Adam Brufsky** basierend auf der Präsentation von **Dr. Komal Jhaveri**, New York, vorgetragen.

## ERBB2 (HER2) Mutationen und Neratinib

HER2-Mutationen bei fehlender Genamplifikation oder Proteinüberexpression sind ein einzigartiger Mechanismus der onkogenen Abhängigkeit von HER2-Signalen. HER2-Mutationen sind relativ selten und treten je nach Histologie bei ca. 2-12% der soliden Tumoren auf.

Neratinib ist ein oraler, irreversibler pan-HER-Tyrosinkinase-Hemmer, der für die Behandlung von HER2-positivem (amplifiziertem/überexprimiertem) metastasiertem Brustkrebs in der adjuvanten Phase zugelassen ist. Neratinib hat präklinische und ermutigende klinische Aktivität entweder als Einzelwirkstoff oder in Kombination mit Fulvestrant bei HER2-mutiertem, HER2-nicht-amplifiziertem MBC gezeigt. Frühe Daten deuten auch darauf hin, dass Neratinib + Fulvestrant + Trastuzumab die Dauerhaftigkeit des Ansprechens auf die Therapie verbessern kann.

## SUMMIT-Studie

Die initiale SUMMIT-Studie war eine multihistologische Studie mit «Basket»-Design. Die nun am SABCS vorgestellten Updates untersuchten Brustkrebskohorten: Zum einen eine HR+/HER2-negative Kohorte von MBC mit vorgängiger CDK4/6 Therapie. Sie wurde nicht randomisiert mit Neratinib + Fulvestrant + Trastuzumab behandelt.

Eine Zweite Kohorte von HR+/HER2-negativem MBC mit vorgängiger CDK4/6-Behandlung wurde randomisiert 1:1:1 mit Neratinib + Fulvestrant + Trastuzumab bzw. mit Fulvestrant + Trastuzumab bzw. Fulvestrant allein behandelt. Eine weitere Kohorte mit triple-negativem Brustkrebs erhielt Neratinib + Trastuzumab.

## Resultate

### HR+ Neratinib +Fulvestrant +Trastuzumab kombiniert:

#### Wirksamkeitsresultate Neratinib + Fulvestrant + Trastuzumab:

Objektive Ansprechrate: bestätigte CR/PR 42%,  
CR 3.0%, PR 39.4%

Bestes Gesamtansprechen: bestätigt oder  
unbestätigtes PR oder CR 54

Mediane Ansprechdauer: 14.4 Monate

Klinischer Nutzen: 51.5%

Medianes PFS: 7.0 Monate

Mediane Behandlungsdauer: 6.5 Monate

### Neratinib + Fulvestrant:

Objektive Ansprechrate: 28.6%,  
CR 0, PR 28.6%

Bestes Gesamtansprechen: 28.6%

Mediane Ansprechdauer: nicht evaluiert

Klinischer Nutzen: 35.7%

Medianes PFS: 2.9 Monate

Mediane Behandlungsdauer: 3.7 Monate

### Sicherheit N+F+T kombiniert:

Diarrhoe: 90.9% alle Grade (45.5% Grad 3/4)

Nausea: 81.8%

Erbrechen: 48.5%

Fatigue: 48.5%

Konstipation: 39.4%

Asthenie: 21.2%

Kopfweg: 21.2%

Abdominelle Schmerzen: 24.2%

Muskelkrämpfe: 21.2%

Harnwegsinfektionen: 21.2%

## Schlussfolgerungen

- Die Kombination von Neratinib plus Fulvestrant plus Trastuzumab zeigte bei Patientinnen mit stark vorbehandeltem, HER2-negativem, HER2-mutiertem metastatischem Brustkrebs, die zuvor mit CDK4/6 behandelt worden waren, eine vielversprechende klinische Aktivität.
- Die objektive Ansprechrate betrug 42,4% (1 CR und 13 PR), das mediane PFS 7,0 Monate.
- Auf Anweisung des unabhängigen Datenüberwachungsausschusses wurden die N+F- und F-Arme von SUMMIT geschlossen.
- Die N+T-Kombination zeigte vielversprechende klinische Aktivität bei stark vorbehandeltem triple-negativem Brustkrebs mit HER2-Mutation und wird weiterhin in die Studie aufgenommen:
  - Objektive Ansprechrate 33,3% (1CR und 4 PR); medianes PFS 6,2 Monate
- Durchfall der Stufe 3 war bei der Dreierkombination von N+F+T höher als erwartet. Die Einhaltung der empfohlenen Loperamid-Prophylaxe und der Neratinib-Dosiseskalation, wie sie in der CONTROL-Studie gemäss einer kürzlich erfolgten Aktualisierung der US-Packungsbeilage definiert wurde, ist unbedingt erforderlich.

► Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: Jhaveri K et al. Neratinib +fulvestrant +trastuzuman for hormone-receptor positive, HER2-mutant metastatic breast cancer, and neratinib + trastuzumab for metastatic triple negative disease: lates updates from the SUMMIT trial. SABCS 2021, presented by Adam M Brufsky.



### VERLAG

Aerzteverlag **medinfo** AG  
Seestrasse 141 • 8703 Erlenbach  
Tel. 044 915 70 80 • Fax: 044 915 70 89  
www.medinfo-verlag.ch

### VERLEGERIN & PUBLIZISTISCHE LEITUNG

Eleonore E. Droux

### WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

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

### CHEFREDAKTION

Thomas Becker

### BERICHTERSTATTUNG

KD Dr. med. Stephanie von Orelli  
Prof. Dr. med. Daniel Zwahlen  
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

### COPYRIGHT

Aerzteverlag **medinfo** AG Erlenbach.  
Alle Rechte beim Verlag. Nachdruck,  
Kopien von Beiträgen und Abbildungen,  
auch auszugsweise, nur mit schriftlicher  
Genehmigung des Verlags.

### GERICHTSSTAND&ERFÜLLUNGORT

Zürich

### DRUCK:

Werner Druck & Medien AG  
Leimgrubenweg 9 • 4053 Basel

ISSN: 2813-0782

Beilage zu «[info@gynakologie](mailto:info@gynakologie)»

**JETZT NEU:**



► Laden Sie sich die neue  
**medinfo-App herunter!**

