

# SABCS 2022

## San Antonio

6.–10. Dezember 2022

Kongressausgabe der **info@gynäkologie**



### Studien zur lokalen Therapie des Mammakarzinoms

**D**as San Antonio Breast Cancer Symposium hat auch im Jahr 2022 nicht an Attraktivität eingebüsst. Die Möglichkeit, vor Ort, zusammen mit Brustkrebsspezialisten und Spezialistinnen die neusten Studienresultate zu hören und zu diskutieren, ist nach wie vor sehr spannend. Da nun das Symposium auch bequem von zu Hause aus verfolgt werden kann, nimmt die Zahl der vor Ort sich aufhaltenden Kollegen und Kolleginnen allerdings ab. Trotzdem oder gerade deshalb wird das Symposium dem Ziel gerecht, möglichst viele der aktuellsten Daten zu verbreiten, an Kollegen und Kolleginnen überall in der Welt. Davon wiederum profitieren vor allem unsere Brustkrebs Patientinnen. Einige der für mich als Brustchirurgin spannende Studien habe ich Ihnen hier zusammengefasst.

#### Operative Therapie

Verschiedene Studien zur lokalen Brustkrebstherapie wurden gezeigt. Judy Boughey aus der Mayo Clinic präsentierte die Aktuellen Daten aus der ACOSOG Z11102 Studie, eine prospektive einarmige Phase II Studie, mit der Frage nach Möglichkeiten der brusterhaltenden Therapie bei multizentrischem Brustkrebs. Auf Grund der Durchführung von MRIs in der Brustkrebsdiagnostik werden die multizentrischen Mammakarzinome häufiger diagnostiziert. Treten die Brustkrebsherde also in verschiedenen Quadranten auf, wird der Patientin auf Grund der erhöhten Lokalrezidivrate meistens die Mastektomie empfohlen. Nun hat sich in den letzten Jahren auch die Diagnostik mittels Bildgebung und Histologie der Resektatränder verbessert. Zudem sehen wir weitere Fortschritte in der adjuvanten lokalen und systemischen Therapie. Neuere Retrospektive Studien zeigen deshalb eine akzeptablere Lokalrezidivrate trotz Multizentrität von bis zu 5.1% nach 73 Monaten (Abb. 1).

In der Z11102 Studie wurden nun Frauen über 40 Jahre alt mit 2-3 Herden von mindestens 2cm Abstand in maximal zwei Quadranten und cN0 oder cN1 eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden Patientinnen mit Herden > 5cm, bilaterale Erkrankung, BRCA1/2 mutierte, Rezidive, neoadjuvant Therapierte und Männer. 204 Patientinnen konnten eingeschlossen werden. Die meisten (83.5 %) waren ER positive und Her2 negativ, 77.5% nodal negativ und 29% bekamen eine adjuvante Chemotherapie.

Die Lokalrezidivrate lag nach 5 Jahren bei lediglich 3.1% (95% CI: 1.3-1.6). Die Gabe von endokriner Therapie hatte einen signifikanten Einfluss auf das Verhindern von lokalen Rezidiven. Die Autorin weist darauf hin, dass ein Follow up von 5 Jahren noch kurz ist für ER positive Patientinnen. Nichtsdestotrotz sind die geringen Lokalrezidivraten mit 3.1% nach Brusterhaltender Therapie bei multizentrischem Mammakarzinom mit anschliessender Radiotherapie und adäquater Systemtherapie vielversprechend.

In der OPBC-04/EUROBREAST-06/OMA, eine grosse Multizenterstudie mit Schweizer Beteiligung, wurde die Frage der axillären operativen Therapie nach neoadjuvanter Chemotherapie geprüft. Es ist die Erste Studie, in der ein direkter Vergleich zwischen der Sentinellymphknoten Exzision (SLNB) und der targeted axillary Lymphonode Dissection (TAD) geprüft wurde. Zuvor hatten vier prospektive Studien mit > 10% eine hohe falsch negative Rate bei alleiniger Sentinelnode Exzision nach Neoadjuvanter Chemotherapie gezeigt.

Da in alle diese Studien eine komplette axilläre Lymphonodektomie angeschlossen wurde konnte die Lokalrezidivrate nach alleiniger SLNB nicht eruiert werden. Die Frage ist nämlich, ob eine falsch negative SLNB mit einer erhöhten Lokalrezidivrate einhergeht. Reduziert werden kann die Falsch-Negativ-Rate durch die duale Sentinelmarkierung, die Entfernung von mindestens 3 Sentinel-Lymphknoten und die Entfernung der initial geclippten positiven Lymphknoten (TAD). In die Studie wurden Frauen mit nodalem komplettem Ansprechen auf eine neoadjuvante Chemotherapie und initial durch Biopsie bewiesenem nodalen Befall aufgenommen. 1144 Patientinnen konnten zwischen April 13 und Dezember 20 eingeschlossen werden. Davon 666 mit SLNB und 478 Targeted axillary node dissection (TAD). Bei insgesamt 81% wurde eine axilläre Radiotherapie angeschlossen. Nach 3 Jahren Follow up konnte kein signifikanter Unterschied im Auftreten von axillären Rezidiven festgestellt werden (0.5 % bei TAD und 0.8 % bei SLNB). Auch Lokalrezidive und Fernmetastasen traten nach 5 Jahren vergleichbar häufig auf. In der TAD Gruppe wurden weniger Lymphknoten entfernt verglichen mit der SLNB allein. Alles in allem scheinen die zwei Verfahren vergleichbar bei kompletter Remission in der Axilla nach Neoadjuvanter Chemotherapie, der Langzeitverlauf gilt es zu prüfen.

Eine weitere Studie ging dem Risiko eines kontralateralen Mammakarzinoms abhängig

von einer vorhandenen Genmutation nach. Dies hat neben den initialen Therapie-Empfehlungen auch Einfluss auf die Nachkontrollen. In die CARRIERS STUDY eine Fall-Kontroll-Studie, wurden 15 104 Patientinnen mit unilateralem Brustkrebs aus 10 prospektiven Studien eingeschlossen. Verglichen wurden Patientinnen ohne Mutation (14 4449) mit Patientinnen mit folgenden Mutationen:

ATM 0.7%, BRCA+ 0.9%, BRCA2 1.1%, CHEK2 0.9% und PALB2 0.6%.

Bei den BRCA 1 mutierten hatten 23%, bei den BRCA2 mutierten 17% ein kontralaterales Mammakarzinom, 10 Jahre nach der ersten Diagnose im Gegensatz zu den 4.3% bei den nicht Mutationsträgerinnen. Mit einer ATM Mutation war das Risiko mit 4% gar geringer, bei den CHEK2 mit 8% und bei den PALB2 mit 19.7% jedoch auch höher als bei der Kontrollgruppe. Bei den PALB2 positiven allerdings nur bei den ER negativen. Interessanterweise spielt da der Menopausenstatus eine wesentliche Rolle. Bei den BRCA1, BRCA2 und CHEK2 mutierten ist das Risiko für ein kontralaterales Mammakarzinom bei den postmenopausalen Patientinnen insgesamt geringer als bei Prämenopausalen (11%, 9.5% respektive 4.3% kontralaterale Mammakarzinome nach 10 Jahren). Diese Kenntnis hilft in der Diskussion mit der Patientin bezüglich initialer Therapie und zeigt die zunehmende Wichtigkeit der Genetischen Testung für die Planung von Therapie und Nachkontrollen.

Adjuvante Therapie

Die Daten zu niedrig dosiertem Tamoxifen, sogenanntem «Babytam», also 5 mg anstelle von 20mg / Tag werden mit einem 10 Jahres Follow up gezeigt. Für diese TAM 01-Studie wurden Frauen mit Hochrisikoläsionen (ADH; LCIS) oder DCIS randomisiert in eine Placebo und eine Tam 5mg Gruppe über drei Jahre. Es konnten 500 Patientinnen aus Italien eingeschlossen werden. Die ersten Daten nach 5 Jahren wurden bereits 2018 am SABCS gezeigt mit einer signifikanten Reduktion von Breast Events von 28 in der Placebo Gruppe vs 14 in der BabyTam (p=0.024). Nun mit einem Follow up von 9.7 Jahren besteht weiterhin ein Benefit mit dem Baby Tam. Die Kurven nähern sich auch nach fast 10 Jahren nicht an, obwohl die Einnahme des Tam lediglich drei Jahre dauerte und somit seit längerem abgeschlossen war. Der Effekt hält also deutlich über das Therapieende hinaus an. Eine Schwäche der Studie ist, dass nicht der Standard von 20mg mit der 5mg Dosis verglichen wurde. Zudem sind die Events insgesamt selten und es stellt sich die Frage, ob die Number needed to treat von 18 behandelten, um ein Lokalrezidiv respektive Kontralaterale Läsion zu verhindern, adäquat ist, ohne dass ein Überlebensvorteil zu beweisen wäre (Abb.2).

Grosse Beachtung fand die POSITIVE Studie, ebenfalls eine IBCSG Studie mit Schweizer Beteiligung (Abb.3). Für viele junge Frauen besteht nach der Brustkrebs Diagnose noch Kinderwunsch. Bei Hormonrezeptor positivem Brustkrebs ist dabei die Frage, welches Risiko die Patientinnen durch das Unterbrechen der Therapie in Kauf nehmen. Diese Frage wurde bis anhin nie prospektiv untersucht. Frauen ≤42 Jahre alt mit Stadium I-III HR+ Mammakarzinom, welche für 18 – 30 Monate eine Endokrine Therapie erhielten und schwanger werden wollten, konnten eingeschlossen werden. 518 Frauen im Mittel

37 Jahre alt und 66% nodal positiv. In der Studie waren 3 Monate wash out und dann zwei Jahre Zeit für Schwangerschaft und Stillen vorgesehen. Danach wurde die ET wieder genommen bis zu einer Komplettierung von 5 resp. 10 Jahren. Als externe Kontrolle wurden die Patientinnen aus der SOFT/TEXT Studie genommen. Von den Frauen bekamen 64% mindestens ein Kind, 11% davon hatten Schwangerschaftskomplikationen (vor allem Präeklampsie oder Diabetes). Das Brustkrebsfreie Überleben war mit den Patientinnen aus der SOFT/Text Studie nach 41 Monaten vergleichbar ( 9.2% versus 8.9% erlebten ein Event). Insgesamt handelt es sich bei den Patientinnen klar um ein Niederrisikokollektiv, was die Aussagekraft der Studie schmälert, da insgesamt wenig Rückfälle auftreten und die Follow up Zeit von 41 Monaten noch zu kurz ist. Trotzdem stimmt die Studie positiv und wird in Zukunft in meine Beratungsgespräche einfließen.

Antikörper- Wirkstoff Konjugate

Eine Übersicht über die Wirksamkeit von Antibody Drug Conjugates (ADCs) gab Mariana Chavez Mac Gregor. Sie stellte die Resultate der Destiny Breast Studien zusammen. In denen wurde die Wirksamkeit von Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd, Enhertu ®) geprüft. In der Destiny-B02, eine randomisierte Phase 3 Studie, wurde bei metastasierten Her2 positiven Patientinnen nach einer vorgängigen Trastuzumab-Emtansin (T-DM1, KADCYLA®) Therapie entweder T-DXd oder Trastuzumab/Capecitabine respektive Lapatinib/Capecitabine gegeben. Das progressionsfreie Überleben war mit 17.8 Monaten versus 6.9 Monaten mit T-DXd signifikant besser. Dies galt auch für das Overall survival (OS): 39.2 versus 26.5 Monate.

Am SABCS 2022 wurden nun die Daten der DESTINY-B03 präsentiert. Ein direkter Vergleich von T-DXd 5.4mg/kg Q3W (N= 261) versus T-DM1 3.6 mg/kg Q3W (N=263). Eingeschlossen wurden auch hier Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom und vorgängiger Therapie mit Taxanen und Trastuzumab. Das Ergebnis war beeindruckend, die T-DXd führte zu einem fast 4x längeren progressionsfreien Überleben (28.8 versus 6.8 Monate). Die bessere Wirksamkeit wurde auch in Bezug auf das OS bewiesen (40.5 Monate versus 34 Monate). Auch die DESTINY-B04 wurde am SABCS 2022 gezeigt. Hier wurde die Wirksamkeit von T-DXd bei Patientinnen mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Mammakarzinom geprüft. Die Patientinnen wurden in dieser Phase III Studie 2:1 randomisiert in eine T-DXd (N=373) und eine Chemotherapie (Capecitabine, Eribulin, Gemcitabine, Paclitaxel, nab-Paclitaxel) (Abb.4).

Das progressionsfreie Überleben war auch hier durch T-DXd signifikant besser als mit Chemotherapie (9.9 Monate versus 5.1 Monate). Auch das OS war zu Gunsten des T-DXd signifikant besser (23.4 Monate versus 16.8 Monate)

Die Rolle von T-DXd bei frühem Brustkrebs wurde in der TRIO-US B12 (TALENT) Studie an einem kleinen ER+ und HER2 low Kollektiv geprüft. HER2 low ist definiert als IHC1+ respektive IHC2+/ISH-. Vor der operativen Therapie wurde 29 Patientinnen alleine T-DXd verabreicht und 29 Patientinnen T-DXd und Anastrozol (GnRH bei prämenopausalen oder Männern). Die Zugabe von Anastrozol ergab keinen Benefit.

▼KD Dr med. Stephanie von Orelli

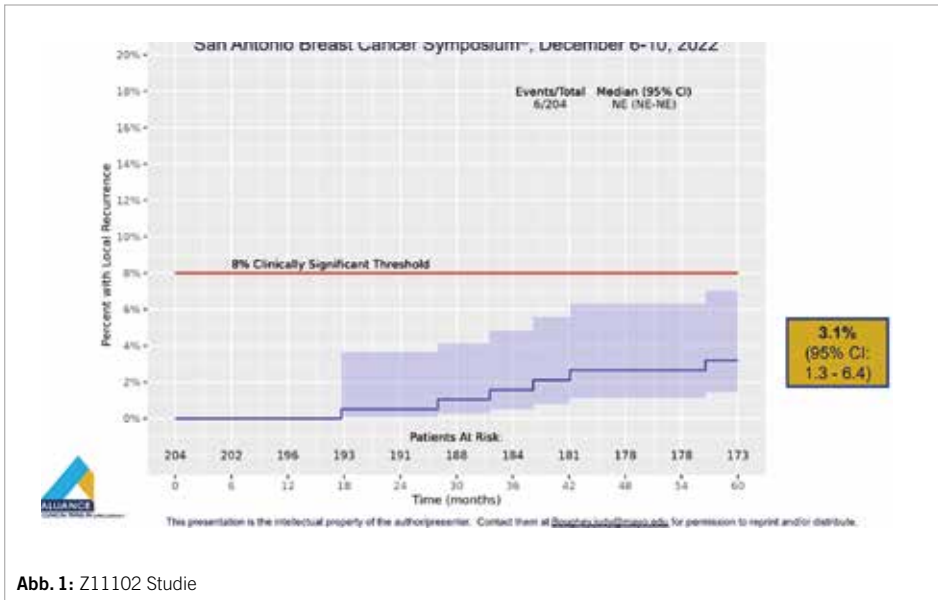


Abb. 1: Z11102 Studie

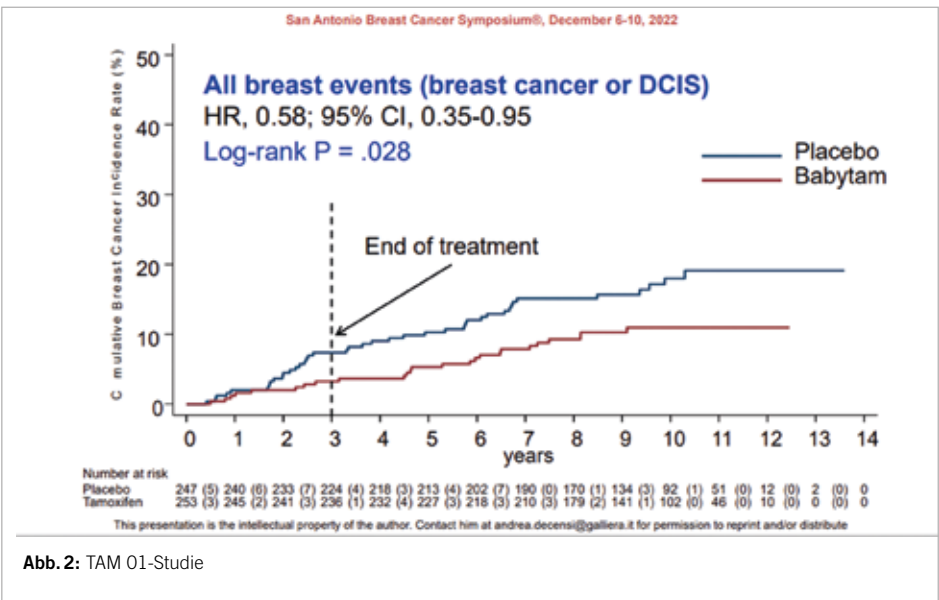


Abb. 2: TAM 01-Studie

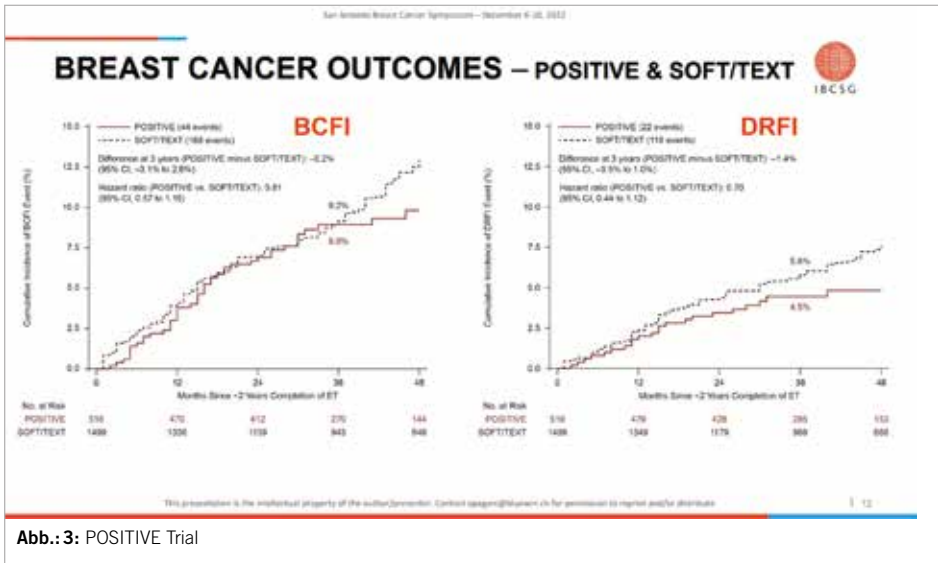


Abb. 3: POSITIVE Trial

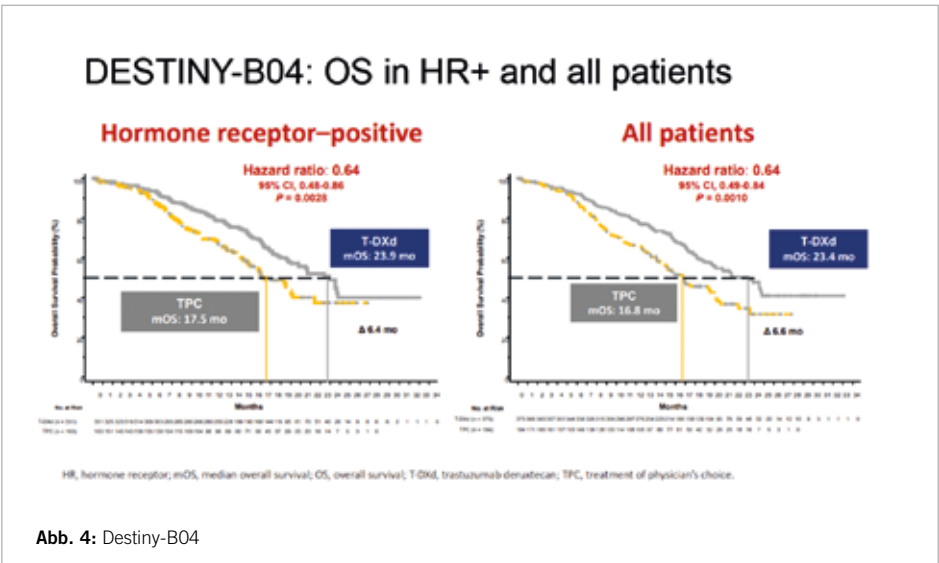


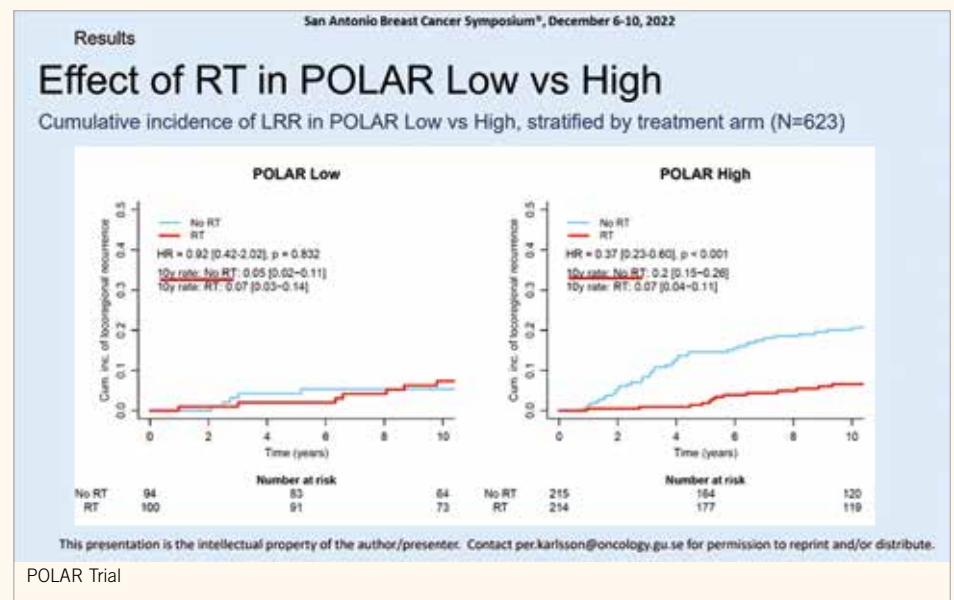
Abb. 4: Destiny-B04

## Radiotherapie

Vorgestellt wurde der POLAR Score als mRNA Gen Test als sowohl prognostischer wie prädiktiver Test, zur Evaluation des Lokalrezidiv-Risikos. Das Ziel ist ein Deseskalieren der Lokalthherapie, insbesondere in Bezug auf die Radiotherapie. Die POLAR Studie war eine Metaanalyse von drei randomisiert kontrollierten Studien. Darin wurden die Kriterien geprüft, welche einen Verzicht auf eine adjuvante Radiotherapie nach Brusterhaltender Therapie bei einer Niederrisiko Gruppe (nodal negative und HR positive Mammakarzinome) erlauben. Zur Entwicklung dieser 16-Gene mRNA Signatur, wurde die in den 90er Jahren in Schweden durchgeführte SweBCG91RT Studiendaten verwendet. Der Test wurde dann an den 623 Patientinnen aus den drei randomisierten Studien mit den nodal negativen Brustkrebspatientinnen mit oder ohne adjuvanter Radiotherapie geprüft. Mittels POLAR 16 gene mRNA Test wurden die Patientinnen in eine high, respektive low-risk Gruppe für lokale Rezidive eingeteilt.

Die Analyse zeigte eindrücklich, dass die Patientinnen in der low-risk Gruppe nur einen minimalen Vorteil in Bezug auf Lokalrezidive durch die Radiotherapie hatten. Weitere Studien werden nötig sein, um den Test definitiv zu prüfen.

Auch ein Poster zur Risikoevaluation der Lokalrezidive bei DCIS mit oder ohne Bestrahlung wurde gezeigt. Namentlich ein 7Gen Predictive Biosignature Test (DCISionRT®). Hier wurden aus vier internationalen Studien total 926 Patientinnen, wovon 641 mit und 335 ohne Radiotherapie, zusammengefasst. Auch dieser Test kann high-risk und low-risk Patientinnen diskriminieren, welche in unterschiedlichem Masse von einer Radiotherapie profitieren. In der Gruppe der low-risk hatten 5.6% ohne RT nach 10 Jahren ein intramamäres Rezidiv, wohingegen in der high-risk Gruppe 25.7 % davon betroffen waren. Das Thema der hypofraktionierten Radiotherapie bei Mammakarzinom nach brusterhaltender Operation oder Mastektomie wurde ebenfalls wieder ausführlich diskutiert in Übersichtsvorträgen und Hypofraktionierung als Standard bestätigt (z.B. PD Dr. med. David Krug, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein: RT: How short can it be). Eine randomisierte Phase 3 Studie aus Indien verglich den Standard 3-Wochen mit einem experimentellen 2-Wochen Bestrahlungsschema (Prof Budhi Singh Yadav, Chandigarh, India). Hierbei wurden 1121 Patientinnen randomisiert zwischen 40 Gy in 15 Fraktionen bei brusterhaltender Operation



bzw. 35 Gy in 15 Fraktionen nach Mastektomie mit 34 Gy in 10 Fraktionen. Zugelassen war der Einschluss der supraklavikulären und Mamaria-interna Lymphabflusswege. Bei Boost mit 8 x 2 Gy war in beiden Studienarmen möglich. Zu erwähnen ist, dass in der Studie 80% der Patientinnen mastektomiert wurden, was im europäischen Vergleich sicher sehr hoch ist. Bei einem medianen Follow up von 35 Monaten zeigten sich keine Unterschiede in der akuten Hauttoxizität und das kosmetische Resultat wurde ebenfalls als günstig beurteilt im 2-Wochenbehandlungsarm, bei allerdings noch kurzer Nachbeobachtungszeit. Daten zur Lokalkontrolle wurden noch nicht präsentiert. Das Thema der immer kürzer werdenden Radiotherapieschemata beim Mammakarzinom ist also weiterhin sehr aktuell und weitere Studienresultate, welche die Hypofraktionierung über weniger als 3 Wochen etablieren, sind in den nächsten Jahren zu erwarten.

▼ Prof. Dr. med. Daniel Zwahlen



## Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Roger von Moos, Chur

### ? Welche Resultate/Erkenntnisse am SABCS 2022 haben Sie positiv überrascht?

Die POSITIVE Studie untersuchte, ob es sicher ist, dass junge Frauen die endokrine Therapie unterbrechen, um schwanger zu werden. Eine solche Studie kann nur im akademischen Umfeld gemacht werden und ist für die Industrie gänzlich uninteressant. Die Studie zeigte, dass ein solcher Therapie-Unterbruch keine negativen Auswirkungen auf die Erkrankung haben (zumindest im aktuell kurzen Beobachtungszeitraum) und dass 64% der Frauen ihren Kinderwunsch erfüllen konnten. Enorm wichtige Resultate für unseren klinischen Alltag. Daneben war es sicher das Jahr der Antibody Drug Konjugate. Hier zeigte sich, dass in der Gruppe der HER2 Low Tumoren exzellente Resultate erzielt werden können.

### ? Welche Studienergebnisse waren enttäuschend?

Enttäuschend ist sicherlich, dass wir bei Patientinnen mit Hirnmetastasen nach wie vor mit unseren Möglichkeiten sehr limitiert sind und in diesem Bereich nur sehr wenige Studien laufen.

### ? Gibt es Practice-Changing-News vom San Antonio 2022 aus ihrer Sicht?

Die MonarchE Studie zeigte in einem Update nun ganz klar, dass eine Behandlung mit Abemaciclib im adjuvanten Setting bei einer Hochrisiko-Situation einen klaren Vorteil bringt. Lange Zeit war unklar ob die Kurven für das IDFS sich allenfalls wieder annähern, was nun definitiv nicht der Fall war.

### ? Was sind die dringendsten Fragen, die in der nahen Zukunft angegangen werden müssen?

Eine wichtige Frage ist sicherlich, was getan werden kann für Frauen mit metastasiertem endokrinen abhängigen Mammakarzinom nach Erstlinien Behandlung mit endokriner Therapie in Kombination mit einem CDK 4/6 Inhibitor. Hier gibt es verschiedenste Möglichkeiten, so der Einsatz eines PI3K Inhibitors (SOLAR-1 und BYLieve), der Wechsel der endokrinen Therapie, der Wechsel des CDK 4/6 Inhibitors, der Einsatz eines SERDs alleine oder in Kombination, der Einsatz eines AKT Inhibitors (FRAKTION) und vieles mehr. Hier werden wir in Zukunft vermutlich nur weiterkommen, wenn wir Register führen und klinische als auch translationale Daten sammeln und aufgrund dieser Daten dann die prospektiv wichtigen Fragen in Studien bearbeiten.

▼ Eleonore E. Droux

## T-DXd +/- endokrine Therapie zeigt vielversprechende klinische Aktivität beim HR+ BC

Das primäre Ziel der TALENT-Studie (TRIO-US B-12, NCT04553770) besteht darin, die klinische Aktivität und Sicherheit von neoadjuvantem T-DXd allein oder in Kombination mit einer endokrinen Therapie bei Patienten mit HR+/HER2-armem Früh-BC zu untersuchen.

### Studienanlage

- Teilnahmeberechtigt waren Männer und Frauen mit zuvor unbehandeltem, operablem, invasivem, nicht rezidivierendem, HR+, HER2-armem (IHC 1+ oder 2+/ISH- nach lokaler oder zentraler Überprüfung) BC im Frühstadium mit einer Größe von > 2 cm.
- In der ersten Phase der klinischen Studie wurden die Teilnehmer im Verhältnis 1:1 randomisiert für:
  - o T-DXd (5,4 mg/kg IV q21 Tage) allein (Arm A) oder
  - o T-DXd in Kombination mit Anastrozol AI (1 mg PO QD) (Arm B).
- Ursprünglich wurden 6 Zyklen verabreicht, aber im Jahr 02/2022 wurde die Anzahl der

Behandlungszyklen für neu aufgenommene Patienten oder für Patienten, die noch nicht operiert worden waren, durch eine Änderung von 6 auf 8 erhöht.

- Männer und prä-/peri-menopausale Frauen, die in Arm B randomisiert wurden, erhielten ebenfalls einen GnRH-Agonisten.
- Stratifikationsfaktoren waren die HER2-Expression (1+ vs. 2+) und der Menopausenstatus (Männer als postmenopausal).
- In Phase 1 sollten 58 Patientinnen randomisiert werden (wenn mindestens 2 pCR in einem Arm auftraten, geht der Arm in Phase 2 über und es werden weitere 15 Patientinnen aufgenommen).

Hier stellen die Autoren die Ergebnisse der Phase 1 der Studie vor.

### Baseline

- Es wurden 58 Patienten (29 Arm A, 29 Arm B) in Phase 1 der Studie aufgenommen und behandelt.
- Zum Zeitpunkt des Cut-offs der Daten (10/05/2022) haben 33 Patienten die Studienbehandlung abgeschlossen und wurden operiert (17 Arm A, 16 Arm B), 13 sind in

Behandlung und 7 stehen vor der Operation; 27 Patienten haben 6 Zyklen und 13 8 Zyklen abgeschlossen.

- 19/58 Patientinnen befanden sich bei Studienbeginn im Stadium IIA, 26/58 im Stadium IIB, 12/58 im Stadium IIIA und 1/58 im Stadium IIIB.
- 46/58 Patienten hatten zu Beginn der Behandlung eine HER2-Expression (aus der zentralen Auswertung) von 1+, 4/58 waren 0, 6/58 waren 2+, 1/58 hatte eine multizentrische Läsion 1+ und 2+ und 1/58 hatte eine einzelne Läsion mit 1+ und 2+.

### Behandlungsergebnisse

- In Arm A hatten 1/17 Patienten eine pCR nach 8 Zyklen,
- 2/17 Patienten hatten RCB-I nach 6 Zyklen (17,6% RCB 0/1).
- In Arm B hatten 1/16 Patienten RCB-I nach 8 Zyklen (6,3%).
- Die ORR für die Patienten, bei denen ein Ansprechen festgestellt werden konnte, lag in Arm A bei 75% (12/16, 1 CR, 11 PR) und in Arm B bei 63,2% (12/19, 2 CR, 10 PR);
- 1 Patient (Arm B) hatte PD.

### Verträglichkeit

- ILD Grad 2 trat bei 1 Patienten (1,7%) auf und verschwand 11 Tage nach Absetzen der Therapie.

### Fazit:

T-DXd +/- endokrine Therapie zeigt laut den Studienautoren eine vielversprechende klinische Aktivität bei Patientinnen mit HR+ BC.

▼TF

**GS2-03: TRIO-US B-12 TALENT: Neoadjuvant trastuzumab deruxtecan with or without anastrozole for HER2-low, HR+ early stage breast cancer**  
Hurvitz SA, Bardia A (Presenter), Press MF, et al.

**ENHERTU®**  
trastuzumab deruxtecan

**ÜBERLEGENE WIRKSAMKEIT IN DER 2L+ BEIM HER2+ MBC GEGENÜBER T-DM1<sup>1,3</sup>**

72% Risiko-reduktion<sup>a,3</sup>

25,1 Monate mPFS<sup>b,3</sup>

79,7% ORR<sup>3</sup>

Von ESMO für 2L empfohlen<sup>2</sup>



**Überlegene Wirksamkeit gegenüber T-DM1<sup>1,3</sup>**



**Monotherapie<sup>1</sup>**



**Allgemein gut verträglich<sup>1\*</sup>**

**Anwendungsgebiet:** ENHERTU® wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens ein gegen HER2 gerichtetes Behandlungsregime, einschliesslich Trastuzumab und ein Taxan, erhalten haben und progredient waren entweder im metastatischen Stadium oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie.<sup>1</sup>

<sup>a</sup>Risikoreduktion einer Krankheitsprogression oder des Todes im Vergleich zu T-DM1 (HR: 0,28; KI 95%: 0,22 – 0,37; p = 7,8 x 10<sup>-23</sup>)<sup>3</sup> <sup>b</sup>Sekundärer Endpunkt: PFS nach Beurteilung durch den Prüfarzt. <sup>\*</sup>84,9 % der Patientinnen konnten die Therapie ohne Abbruch fortsetzen.

**MBC:** Metastatic breast cancer (metastasierter Brustkrebs); **HER2:** human epidermal growth factor receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2); **ORR:** Objective response rate (objektive Ansprechrate); **PFS:** Progression-free survival (progressionsfreies Überleben); **T-DM1:** Trastuzumab-Emtansin

**Referenzen:** **1.** ENHERTU® Fachinformation, [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). **2.** Gennari A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021;32(12):1475-1495. **3.** Cortés J, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansin for Breast Cancer. N Engl J Med. 2022;386(12):1143-1154 (incl. supplementary material). Fachpersonen können die genannten Referenzen bei Daiichi Sankyo (Schweiz) AG oder AstraZeneca AG anfordern.

**Gekürzte Fachinformation Enhertu® 100 mg, Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Befristete Zulassung**

Es gibt Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) und/oder Pneumonitis, inklusive tödliche Verläufe. Anzeichen und Symptome müssen umgehend untersucht werden, und Enhertu muss bei ILD/Pneumonitis mit Grad 2 oder höher dauerhaft abgesetzt werden.

Gegen HER2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. **Z:** Trastuzumab-Deruxtecan 100 mg. **I:** Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens ein gegen HER2 gerichtetes Behandlungsregime, einschliesslich Trastuzumab und ein Taxan, erhalten haben und progredient waren entweder im metastatischen Stadium oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer adjuvanten oder neoadjuvanten Therapie. **D:** 5,4 mg/kg 1x alle 3 Wochen, bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Für Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen und besonderen Patientengruppen, siehe Fachinformation. **KI:** Überempfindlichkeit gegen Wirk-/Hilfsstoffe. **VM:** ILD/Pneumonitis; Neutropenie; Abnahme der linksventrikulären Auswurfkraft; embryofetale Toxizität. **IA:** Keine klinisch bedeutsame Wechselwirkung mit Arzneimitteln erwartet, die Inhibitoren von P-Glykoprotein (P-gp)-, MATE2-K-, MRP1- oder BCRP-Transportern oder die Substrate von OAT1- oder OATP1B1-Transportern sind. **Häufige UAW:** Häufigste UAWs: Übelkeit, Erschöpfung, verminderter Appetit, Erbrechen, Neutropenie, Anämie, Alopezie, Obstipation, Diarrhoe, Thrombozytopenie, Leukopenie, Transaminasen erhöht und Muskel-Skelett-Schmerzen. Häufigste schwerwiegende UAWs: ILD, Pneumonie, verminderter Appetit, Erbrechen, Übelkeit, Anämie und Thrombozytopenie. **P:** Packungen mit 1 Durchstechflasche; Liste: A. **Zul-Inh.:** Daiichi Sankyo (Schweiz) AG, Zürich.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für ausführliche Angaben, siehe <http://www.swissmedicinfo.ch>. V2



Scannen Sie den QR Code und erfahren Sie mehr zu ENHERTU®

**Daiichi-Sankyo**

Daiichi Sankyo (Schweiz) AG · Vulkanstrasse 106 · Postfach · 8010 Zürich · Switzerland  
AstraZeneca AG · Neuhoferstrasse 34 · 6340 Baar · Switzerland

**AstraZeneca**

Statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Vorteil beim PFS

Camizestrant (C) ist ein oraler selektiver Östrogenrezeptor (ER)-Antagonist der nächsten Generation und ein Degrader (ngSERD). Die Substanz hat in der Phase-1-Studie SERENA-11,2 eine vielversprechende klinische Aktivität bei ER+ Brustkrebs (BC) mit einem dosisabhängigen Sicherheitsprofil gezeigt. Die randomisierte Phase-2-Studie SERENA-2 (NCT04214288) untersuchte laut den Studienautoren zunächst drei Dosen von C im Vergleich zu Fulvestrant (F) bei postmenopausalen Frauen mit ER+ HER2 -Brustkrebs mit Krankheitsrückfall oder Fortschreiten der Erkrankung nach ≤1 endokriner Therapie (ET) im fortgeschrittenen Stadium.

Studienanlage

- ERENA-2 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von C 75, 150 oder 300 mg Monotherapie QD gegenüber F (gemäß Etikett).
- Die in Frage kommenden Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1:1 randomisiert.
- Die Patienten hatten zuvor keine F oder orale SERD und ≤1 ET und ≤1 Chemotherapie (CTX) im fortgeschrittenen Stadium erhalten.
- Um die Auswirkungen einer vorherigen Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor (CDK4/6i) zu bewerten, wurde die Randomisierung so stratifiziert, dass 50 % der Patienten zuvor mit einem CDK4/6i behandelt wurden.

Verträglichkeit

- Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (Grad ≥3) traten bei 77,0 (12,2), 90,4 (21,9) und 68,5 (13,7) % der Patienten in den Behandlungsarmen C 75, C 150 und F auf.
- SARs, die zum Abbruch der Behandlung führten, traten nur bei 2,7% der Patientinnen im Behandlungsarm C 75 auf.
- Die häufigsten unerwünschten Wirkungen, die vom Prüfarzt als kausal mit dem Studienmedikament in Verbindung gebracht wurden (Grad 1 oder 2.): Photopsie (18,4 %) und (Sinus-)Bradykardie (13,6 %).
- Hitzewallungen (2,7 %) und Myalgien (2,7 %) waren die häufigsten SARs im Zusammenhang mit Fulvestrant.

| TAB. 1                                        | Behandlungsergebnisse |                     |                    |
|-----------------------------------------------|-----------------------|---------------------|--------------------|
|                                               | Camizestrant 75 mg    | Camizestrant 150 mg | Fulvestrant 500 mg |
| N                                             | 74                    | 73                  | 73                 |
| PFS Ereignisse, n (%)                         | 50 (67.6)             | 51 (69.9)           | 58 (79.5)          |
| Medianes PFS, Monate (90% CI)                 | 7.2 (3.7–10.9)        | 7.7 (5.5–12.9)      | 3.7 (2.0–6.0)      |
| PFS adjustierte HR (90% CI) vs. F             | 0.58 (0.41–0.81)      | 0.67 (0.48–0.92)    | –                  |
| 2-sided p Wert vs. F                          | 0.0124*               | 0.0161*             | –                  |
| ESR1m detektierte Subgruppe (n) (36.7%)       | 22                    | 26                  | 35                 |
| PFS Ereignisse, n (%)                         | 15 (68.2)             | 22 (84.6)           | 31 (88.6)          |
| Medianes PFS, Monate (90% CI)                 | 6.3 (3.4–12.9)        | 9.2 (3.7–12.9)      | 2.2 (1.9–3.8)      |
| PFS adjustierte HR (90% CI) vs. F             | 0.33 (0.18–0.58)      | 0.55 (0.33–0.89)    | –                  |
| ESR1m nicht detektierte Subgruppe (n) (63.3%) | 51                    | 46                  | 37                 |
| PFS Ereignisse, n (%)                         | 34 (66.7)             | 28 (60.9)           | 26 (70.3)          |
| Medianes PFS, Monate (90% CI)                 | 7.2 (3.7–10.9)        | 5.8 (3.8–14.9)      | 7.2 (2.0–10.7)     |
| PFS adjustierte HR (90% CI) vs. F             | 0.78 (0.50–1.22)      | 0.76 (0.48–1.20)    | –                  |
| *statistisch signifikant                      |                       |                     |                    |

Fazit:

Camizestrant zeigte laut den Studienautoren sowohl in der 75- als auch in der 150-mg-Dosierung einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Vorteil beim PFS gegenüber Fulvestrant in der gesamten Studienpopulation und war gut verträglich.

TF

GS3-02 Camizestrant, a next generation oral SERD vs fulvestrant in post-menopausal women with advanced ER-positive HER2-negative breast cancer: Results of the randomized, multi-dose Phase 2 SERENA-2 trial  
Oliveira M, Pominchuk D, Nowecki Z, et al

Tamoxifen valide Präventions- bzw. Interventionsoption

Die Autoren konnten in einer Phase-3-Studie zeigen, dass Tamoxifen 5 mg/Tag für 3 Jahre die Inzidenz des Wiederauftretens von invasivem Brustkrebs oder DCIS nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5,1 Jahren bei Frauen mit exzidiert nicht invasiver Brusterkrankung, einschließlich atypischer duktaler Hyperplasie, DCIS oder LCIS, um 52 % verringert (DeCensi et al. JCO 2019; 37:1629). Die Toxizität war mit nur einer zusätzlichen Hitzewallung pro Tag in der Tamoxifen-Gruppe verglichen mit Placebo vernachlässigbar. Diese Ergebnisse fanden Einlass in die ASCO-Leitlinien für die klinische Praxis zur Verringerung des Brustkrebsrisikos als alternative Option zur Standarddosis und -dauer von Tamoxifen oder Aromatasehemmern bei Frauen mit nicht-invasiver Erkrankung (Visvanathan et al. JCO 2019; 37:3152).

Studienanlage

- In der vorliegenden Studie aktualisieren die Autoren die Ergebnisse zum Wiederauftreten von Brustkrebs nach einem Median von 9,14 Jahren (Interquartilsbereich, IQR, 7,16-10,73) und insgesamt 10,57 Personenjahren der Nachbeobachtung, um zu sehen, ob der Behandlungseffekt mit mehr Ereignissen und nach einem Median von etwa 6 Jahren nach Beendigung der Behandlung erhalten bleibt.
- Die Autoren haben eine nationale multizentrische randomisierte Studie mit Tamoxifen, 5 mg/d oder Placebo, durchgeführt, die 3 Jahre lang nach der Operation bei Frauen mit hormonsensitiven oder unbekannten intraepithelialen Neoplasien der Brust, einschließlich atypischer duktaler Hyperplasie und lobulärem oder duktalem Karzinom in situ, durchgeführt wurde (n=500).
- Frauen mit hochgradigem oder komedo/nekrotischem DCIS erhielten eine adjuvante Strahlentherapie von 50 Gy in 25 Kursen.

Baseline

- Das Durchschnittsalter betrug 54 Jahre (Standardabweichung: 9 Jahre), und 55 % der Teilnehmerinnen waren postmenopausal.
- Der mittlere (SD) Body-Mass-Index, kg/m2, betrug 25,7 (4,8) unter Tamoxifen und 25,3 (4,2) unter Placebo.
- Zwanzig Prozent hatten ADH, 11% LCIS und die restlichen 69% DCIS.

Behandlungsergebnisse

- Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 9,14 Jahren traten unter Tamoxifen 22 neoplastische Ereignisse (invasiver Brustkrebs oder DCIS) und unter Placebo 37 auf (jährliche Rate 11,09, 95 % CI, 7-30-16,84 unter T vs. 19,71, 95 % CI, 14,28-27,21 unter P pro 1.000 Personenjahre; Hazard Ratio, 0,56; 95 % CI, 0,33 bis 0,95; P = .03), woraus sich eine 5-Jahres Number Needed to Treat von 18 ergab.
- Insgesamt handelte es sich bei 71 % der Rezidive um invasiven Brustkrebs.

Fazit:

Die Ergebnisse der Autoren deuten darauf hin, dass niedrig dosiertes Tamoxifen - verabreicht über einen Zeitraum von 3 Jahren - auch noch im Median 6 Jahre nach Beendigung der Behandlung signifikant das Wiederauftreten von nicht-invasivem Brustkrebs verhindert und somit eine valide Präventions- bzw. Interventionsoption für diese Krankheitsgruppe darstellt.

TF

GS4-08 10-year results of a phase 3 trial of low-dose tamoxifen in non-invasive breast cancer  
De Censi A, Lazzeroni M, Puntoni M, et al.



## Unterstützung für die Verwendung von RIB+ ET als bevorzugte Option

RIGHT Choice, eine randomisierte, offene, multinationale Phase-II-Studie, untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit der Erstlinientherapie mit Ribociclib (RIB) + endokriner Therapie (ET) im Vergleich zur Kombinationschemotherapie (CT) prä-/perimenopausalen Patientinnen mit HR+/HER2- ABC mit aggressiver Erkrankung (bei denen eine Kombinations-CT nach ärztlichem Ermessen klinisch indiziert ist). Hier berichten die Autoren über die Ergebnisse des primären Endpunkts des progressionsfreien Überlebens (PFS) und wichtiger sekundärer Endpunkte dieser Studie (RIGHT Choice NCT03839823).

### Studienanlage

- Die Patientinnen (112 RIB + ET; 110 CT) erhielten RIB (600 mg täglich, 3 Wochen an/1 Woche aus) mit Letrozol/Anastrozol + Goserelin oder eine CT nach Wahl des Prüfarztes (Docetaxel + Capecitabin, Paclitaxel + Gemcitabin oder Capecitabin + Vinorelbin).

### Baseline

- Eingeschlossen wurden Patienten mit symptomatischen viszerale Metastasen (n=150; 67,6%), schnellem Krankheitsfortschritt (n=41; 18,5%) und deutlich symptomatischen nicht viszerale Metastasen (n=31; 14,0%).
- Insgesamt hatten 116 Patienten (52,3%) eine viszerale Krise gemäß der Definition in den Leitlinien.
- Die Mehrheit der Patientinnen (n=190; 85,6%) hatte einen Tumor, der zu  $\geq 50\%$  ER+ war.

### Behandlungsergebnisse

- Der primäre Endpunkt wurde erreicht, mit einem statistisch signifikanten PFS-Vorteil von  $\approx 1$  Jahr für RIB + ET gegenüber der Kombinations-CT (mPFS, 24,0 vs. 12,3 Monate;

Hazard Ratio, 0,54; 95% CI, 0,36-0,79; P=0,0007).

- Die OS-Daten waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht ausgereift.
- Die mTTF war  $\approx 10$  Monate länger für RIB + ET gegenüber CT (18,6 vs. 8,5 Monate; Hazard Ratio, 0,45; 95% CI, 0,32-0,63).
- Die ORR war bei RIB + ET im Vergleich zu CT ähnlich (65,2% vs. 60,0%).

### Verträglichkeit

- Unter RIB + ET im Vergleich zu CT wurden niedrigere Raten behandlungsbedingter schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (1,8% gegenüber 8,0%) und niedrigere Raten von Behandlungsabbrüchen aufgrund behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse (7,1% gegenüber 23,0%) beobachtet.

### Fazit:

Diese Analyse zeigte laut den Studienautoren einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen PFS-Vorteil von RIB + ET gegenüber der Kombinations-CT in der Erstlinien-Patientenpopulation vor/perimenopausal mit aggressiver HR+/HER2- ABC-Erkrankung. Damit wird erstmals eine Überlegenheit von RIB + ET bei aggressiver HR+/HER2- ABC-Erkrankung gezeigt. Diese Erkenntnisse unterstützen die Verwendung von RIB+ ET als bevorzugte Option für diese Patientenpopulation.

▼TF

**GS1-10 Primary results from the randomized Phase II RIGHT Choice trial of premenopausal patients with aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer treated with ribociclib + endocrine therapy vs physician's choice combination chemotherapy**

Lu Y-S, Bin Mohd Mahidin EI, Azim H, et al.

## Trastuzumab-Deruxtecan vs. Trastuzumab-Emtansin bei HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs

## Vorteil beim OS und PFS war hochgradig klinisch bedeutsam und statistisch signifikant

Die Zulassung von Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) in den USA und Europa (EU) basierte laut den Studienautoren auf der randomisierten, multizentrischen, offenen Phase-3-Studie DESTINY-Breast03 (NCT03529110), in der T-DXd eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Vergleich zu Trastuzumab Emtansin (T-DM1) zeigte. Bei der primären Zwischenanalyse wurde das Risiko eines Fortschreitens der Erkrankung oder des Todes mit T-DXd um 72% reduziert. Jetzt berichten die Autoren über die Ergebnisse der vordefinierten OS-Analyse von DESTINY-Breast03 einschließlich aktualisierter Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit.

### Studienanlage

- Patientinnen mit HER2+ mBC, die zuvor mit Trastuzumab und einem Taxan entweder im metastasierten oder im (neo)

adjuvanten Stadium behandelt worden waren und bei denen innerhalb von 6 Monaten nach der Therapie eine Progression auftrat und die Pertuzumab hätten erhalten können, wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um

- o T-DXd 5,4 mg/kg alle 3 Wochen (Q3W) (n = 261) oder
- o T-DM1 3,6 mg/kg Q3W bis zum Fortschreiten der Erkrankung zu erhalten (n = 263).

### Behandlungsergebnisse

- Das Sterberisiko war bei T-DXd um 36% reduziert (HR, 0,64; P = 0,0037);
- das mediane OS (mOS) lag bei NR (95% CI, 40,5 Mo. - nicht auswertbar [NE]), mit 72 (27,6%) OS-Ereignissen, für T-DXd gegenüber NR (95% CI, 34,0 Mo.-NE), mit 97 (36,9%) OS-Ereignissen, für T-DM1.

- Die 12-Monats-OS-Rate betrug 94,1% (95% CI, 90,4-96,4) für T-DXd gegenüber 86,0% (95% CI, 81,1-89,8) für T-DM1;
- die 24-Monats-OS-Rate betrug 77,4% (95% CI, 71,7-82,1) für T-DXd gegenüber 69,9% (95% CI, 63,7-75,2) für T-DM1.
- Das mPFS nach BICR betrug 28,8 Monate (95% CI, 22,4-37,9 Monate) mit T-DXd im Vergleich zu 6,8 Monaten (95% CI, 5,6-8,2 Monate) mit T-DM1; HR, 0,33; nominaler P < 0,000001.

### Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse vom Grad  $\geq 3$  traten bei 56,4% der mit T-DXd behandelten Patienten und bei 51,7% der mit T-DM1 behandelten Patienten auf.
- Eine arzneimittelbedingte interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis: 39

Patienten (15,2%) im T-DXd-Arm und bei 8 Patienten (3,1%) im T-DM1-Arm;

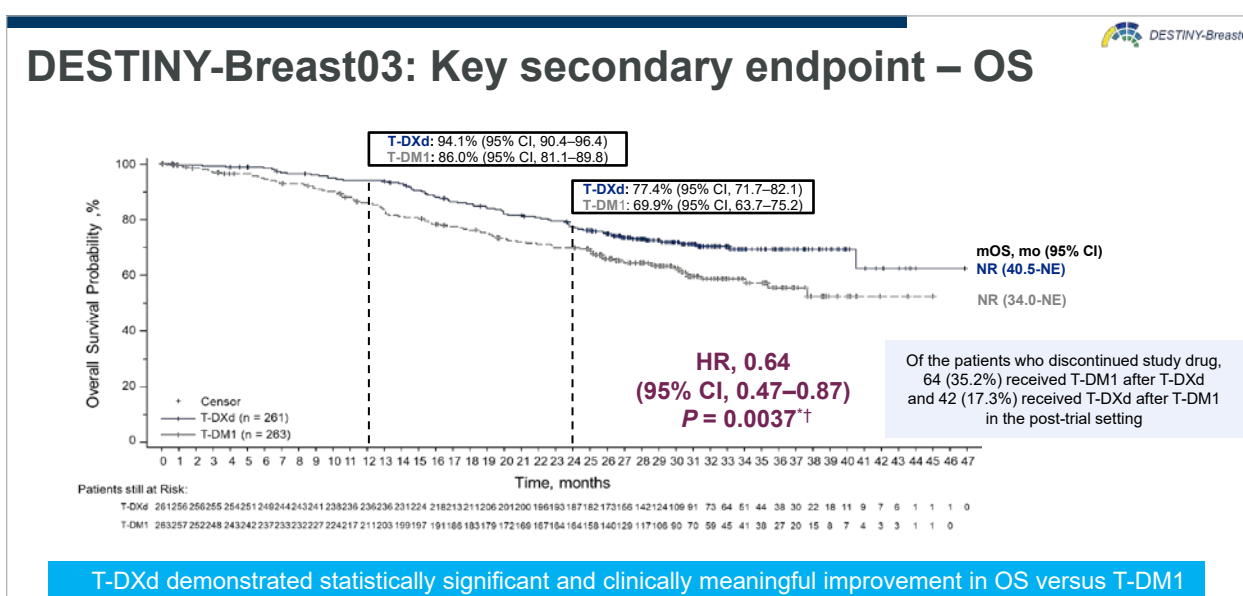
### Fazit:

Die aktualisierten Ergebnisse bestätigen laut den Studienautoren die Überlegenheit von T-DXd im Vergleich zu T-DM1 bei Patientinnen mit HER2+ mBC, die zuvor mit einer Anti-HER2-Therapie behandelt wurden. Der Vorteil beim OS und PFS war hochgradig klinisch bedeutsam und statistisch signifikant. Das Sicherheitsprofil war bei längerer Behandlungsdauer überschaubar.

▼TF

**GS2-02: Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: Updated survival results of the randomized, phase 3 study DESTINY-Breast03**

Hurvitz SA, Hegg R, Chung W-P, et al.



## POLAR prädiktiv für Lokoregionäre Rezidive (LRR)

Das POLAR-Profil (Profile for the Omission of Local Adjuvant Radiotherapy) ist laut den Studienautoren eine molekulare Signatur mit 16 Genen, die entwickelt wurde, um Patientinnen mit invasivem Brustkrebs zu identifizieren, die für den Verzicht auf eine Strahlentherapie nach brusterhaltender Chirurgie (BCS) in Frage kommen. Die Autoren versuchen POLAR in einer Meta-Analyse von drei RCTs zu BCS +/- RT zu validieren.

### Studienanlage

- Eine Meta-Analyse auf Patientenebene wurde bei 623 knotennegativen Brustkrebspatientinnen mit ER+/HER2-negativen Tumoren durchgeführt, die in die drei RCTs aufgenommen wurden und für die Primärtumormaterial für die Analyse zur Verfügung stand.
- Die Beiträge aus jeder Kohorte waren wie folgt:
  - o SweBCG91RT N=354 (57%),
  - o Scottish Conservation Trial (SCT) N=137 (22%), und
  - o Princess Margaret Hospital (PMH) N=132 (21%).
- Die Anzahl der LRR-Ereignisse in jeder Kohorte war wie folgt:
  - o SweBCG91RT N=72 (20%),
  - o SCT N=28 (20%), und
  - o PMH N=16 (12%).
- Die systemische Therapie war unterschiedlich (keine systemische Therapie bei SweBCG91RT, Chemotherapie oder adjuvante endokrine Therapie, aber nicht beides, bei SCT, und Tamoxifen, aber keine Chemotherapie bei PMH).
- Die mediane Nachbeobachtungszeit für die Patienten, die keine LRR hatten, betrug 13,3 Jahre für SweBCG91RT, 21,1 Jahre für SCT und 8,6 Jahre für PMH.

### Untersuchungsergebnisse

- Der Test auf eine Wechselwirkung zwischen RT-Behandlung und POLAR war statistisch signifikant ( $p = 0,022$ ).
- Patienten mit einem hohen POLAR-Score (N=429 [69%]) hatten einen großen Nutzen von der RT
  - o (kumulative 10-Jahres-Inzidenz von LRR: 20% [15%-26%] für diejenigen, die nicht mit RT behandelt wurden,
  - o gegenüber 7% [4%-11%] für diejenigen, die mit RT behandelt wurden; Hazard Ratio für RT gegenüber keiner RT: 0,37 [0,23-0,60],  $p < 0,001$ ),
- während es keinen Hinweis auf einen Nutzen der RT für Patienten mit einem niedrigen POLAR-Score gab (N=194 [31%],
  - o kumulative 10-Jahres-Inzidenz von LRR: 5% [2%-11%] für diejenigen, die nicht mit RT behandelt wurden
  - o 7% [3%-14%] für diejenigen, die mit RT behandelt wurden; Hazard Ratio für RT vs. keine RT: 0,92 [0,42-2,02],  $p = 0,832$ ).

### Fazit:

POLAR ist der erste genomische Klassifikator, der laut den Studienautoren nicht nur prognostisch, sondern auch prädiktiv für LRR ist und eine signifikante Interaktion zwischen RT und dem Klassifikator aufweist. Die Autoren empfehlen für Patientinnen mit einem hohen POLAR-Score eine Strahlentherapie, während für Patientinnen mit einem niedrigen Score für den Verzicht auf eine Strahlentherapie nach brusterhaltender Operation plädiert wird.

TF

**GS4-03 Validation of Profile for the Omission of Local Adjuvant Radiotherapy (POLAR) in a meta-analysis of three randomized controlled trials of breast conserving surgery +/- radiotherapy**  
Karlsson P, Fyles A, Chang SL, et al.





“I don’t want to give my cancer a break”



**VERZENIOS®**  
**EVERYDAY<sup>1</sup>**

FOR WOMEN WITH  
HR+, HER2- MBC<sup>1</sup>

The first and only CDK4 & 6 inhibitor with continuous dosing<sup>1</sup>

|                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>VERZENIOS®</b></p> <p><b>MONOTHERAPY</b></p> <div> <p><b>19.7%</b></p> <p>ORR<sup>2</sup></p> </div> <p>(95% CI: 13.3-27.5)<br/>Clinical Benefit Rate (CBR) = <b>42.4%</b><br/>(CBR = ORR+SD≥6 months)</p> | <p><b>VERZENIOS®</b></p> <p><b>+ AI</b></p> <div> <p><b>28.2</b></p> <p>months<br/>mPFS<sup>3</sup></p> </div> <p>vs. <b>14.8 months</b> with AI alone<br/><b>HR = 0.540</b> (95% CI: 0.418-0.698)<br/><math>p &lt; 0.0001</math></p> | <p><b>VERZENIOS®</b></p> <p><b>+ FULVESTRANT</b></p> <div> <p><b>46.7</b></p> <p>months<br/>mOS<sup>4</sup></p> </div> <p>vs <b>37.3 months</b> with placebo + fulvestrant<br/><b>HR = 0.757</b> (95% CI: 0.606-0.945)<br/><math>p = 0.0137</math></p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

AI = Aromatase Inhibitor; MBC = metastatic breast cancer; mPFS = median Progression-Free Survival; ORR = Objective Response Rate; mOS = median Overall survival; SD = Stable Disease

**References:** 1. Verzenios® Summary of Product Characteristics, www.swissmedicinfo.ch. 2. Dickler MN et al. MONARCH 1, a phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. Clin Cancer Res. 2017; 23: 5218-5224. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754. 3. Johnston S et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer 2019; 5: 5. DOI: 10.1038/s41523-018-0097-z. 4. Sledge GW Jr, et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020 Jan 1;6(1):116-124 (incl. supplement).

Health Care Professionals can request the references from the company at any time.

**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.swissmedicinfo.ch for further information. Eli Lilly (Suisse) SA, ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE). V11-2020 (GE).

Eli Lilly (Suisse) SA, Chemin des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier GE



12-Jahres-Daten

# Neue Evidenz für den Oncotype DX Breast Recurrence Score® Test zur Therapieentscheidung bei frühem Brustkrebs

- **Neue Daten der unabhängigen Studien TAILORx und RxPONDER liefern weitere klinische Evidenz für die Vorteile des Oncotype DX Breast Recurrence Score® Tests, des einzigen Multigentests zur prädiktiven Vorhersage des Nutzens einer Chemotherapie bei Brustkrebspatientinnen im Frühstadium.**<sup>1,2,3,4</sup>
- **Erweiterte Auswertung der RxPONDER Studie zeigt, dass kognitive Beeinträchtigungen bei einer Chemotherapie plus endokriner Therapie stärker waren als bei einer endokrinen Therapie allein.**<sup>5</sup>

Auf dem San Antonio Breast Cancer Symposium 2022 (SABCS®) wurden neue Daten zum klinischen Nutzen des Oncotype DX Breast Recurrence Score® präsentiert. «Die auf dem SABCS® 2022 präsentierten neuen Daten spiegeln das ausserordentliche Engagement von Exact Sciences für die Präzisionsonkologie und die Personalisierung der Krebsbehandlung wider», sagt Rick Baehner, MD, Chief Medical Officer für den Bereich Präzisionsonkologie. «Wir untermauern stetig die Evidenz für den Oncotype DX® Test – insbesondere mit aktualisierten Daten aus den richtungsweisenden Studien TAILORx und RxPONDER.»

## Ergebnisse nach 12 Jahren TAILORx-Studie bestätigen Ergebnisse aus früherer Auswertung

Eine unabhängige Analyse der Krebsforschungsgruppe ECOG-ACRIN – finanziell unterstützt vom National Cancer Institute (NCI) – zeigt die 12-Jahres-Ergebnisse der TAILORx-Studie (Trial Assigning Individualized Options for Treatment Rx), der grössten jemals durchgeführten randomisierten Studie zur adjuvanten Brustkrebstherapie. TAILORx hat den Nachweis erbracht, dass der Oncotype DX® Test die weit überwiegende Mehrzahl derjenigen Frauen mit nodal negativem Hormonrezeptor-positivem, HER2/neu-negativem Brustkrebs identifiziert, die von einer Chemotherapie nicht wesentlich profitieren (ca. 80 %). Zudem ist er in der Lage, die wesentlich kleinere, aber ebenso bedeutsame Gruppe von

Frauen mit einem Recurrence Score® Ergebnis von 26–100 zu identifizieren, für die eine Chemotherapie lebensrettend sein kann.<sup>2,6,7</sup>

Die aktuelle Auswertung der Daten aus 12 Studien-Jahren bestätigt die Ergebnisse aus der ursprünglichen Primäranalyse: Bei Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2negativem, nodal negativem Brustkrebs im Frühstadium und einem Recurrence Score® Ergebnis von 11–25 ist die endokrine Therapie (ET) der Chemotherapie plus ET nicht unterlegen.<sup>8</sup>

«Die Daten sind für mich und meine Patientinnen von grosser Relevanz, weil diese grosse, prospektiv randomisierte Studie die Therapiestandards für Luminal A & B Patientinnen massgeblich verändert hat. Das 12-Jahres-Follow Up bestärkt mich, in der täglichen Routine den Oncotype DX® Test einzusetzen und ermöglicht es uns weiterhin, einer erheblichen Anzahl der Patientinnen mit HR positiven/HER2negativen Mammakarzinomen eine Chemotherapie zu ersparen», so Prof. Dr. med. Christian Jackisch, Chefarzt der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe am Sana Klinikum Offenbach, Deutschland.

## Zwei RxPONDER-Analysen eröffnen neue Perspektive in der Behandlung von Brustkrebs

Die RxPONDER-Studie (Rx for Positive Node, Endocrine Responsive Breast Cancer) zeigte, dass der Oncotype DX® Test die meisten Patientinnen mit Brustkrebs im Frühstadium und mit bis zu drei befallenen Lymphknoten erkennt, die auf eine Chemotherapie verzichten können.<sup>9</sup> Des Weiteren zeigte die Auswertung eines Fragebogens, den eine Teilgruppe der Patientinnen in der RxPONDER-Studie ausgefüllt hatte, dass kognitive Beeinträchtigungen bei einer Chemotherapie plus endokriner Therapie stärker waren als bei einer endokrinen Therapie allein.<sup>5</sup> Teilweise dauern diese Beeinträchtigungen über drei Jahre an. Dieses Resultat unterstreicht, wie wichtig die Durchführung des Oncotype DX® Tests ist, um sicherzustellen, dass eine Chemotherapie nur bei Patientinnen angewandt wird, die davon wirklich profitieren. Die RxPONDER-Studie wurde von dem unabhängigen Krebsforschungsnetz SWOG Cancer Research Network geleitet und vom NCI finanziert. Die ursprünglichen Ergebnisse wurden 2021 im New England Journal of Medicine veröffentlicht.

## Unabhängige britische Studie weist auf Eignung des Oncotype DX® Tests hin, die Entscheidung für oder gegen Chemotherapie bei nodal positivem Brustkrebs deutlich zu verbessern

Eine prospektive, multizentrische decision impact-Studie an 680 Patientinnen (664 auswertbar) mit Brustkrebs im Frühstadium und bis zu 3 befallenen Lymphknoten belegte den klinischen und wirtschaftlichen Nutzen<sup>10</sup> des Oncotype DX Tests®. Nach den Ergebnissen ersparte die Verwendung des Tests mehr als der Hälfte der Frauen (51,7 %) die Chemotherapie, führte zu einer signifikanten Verbesserung (um 55 %) des Vertrauens der Ärzte in ihre Behandlungsempfehlung und senkte die Kosten für das Gesundheitssystem signifikant (1,7 Millionen GBP).

Der Oncotype DX® Test wurde entwickelt, um auf Grundlage von Informationen über die molekulare Biologie des individuellen Brustkrebses eine sinnvolle Therapieentscheidung treffen und die Behandlung individuell abstimmen zu können. Der Test verringert die Anzahl der unnötigen Chemotherapien und die damit einhergehenden Kosten für das Gesundheitswesen signifikant. Gleichzeitig identifiziert er die Patientinnen, die rein auf der Basis von klinisch-pathologischen Faktoren dem Risiko einer Untertherapie ausgesetzt wären.

**oncotype dx®**  
Breast Recurrence Score

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

# Es war noch nie so eindeutig

Der Test zur Vorhersage des  
Chemotherapienutzens<sup>a,1-6</sup>

**TAILORx und  
RxPONDER  
etablieren den  
Oncotype DX® Test  
als Behandlungs-  
standard<sup>7-12</sup>**

**JA**  
CHEMOTHERAPIE

**NEIN**  
CHEMOTHERAPIE

a Die Vorhersage des Chemotherapienutzens für NO-Patientinnen basiert auf der NSABP-B-20-Studie<sup>1</sup> und für postmenopausale NI-Patientinnen auf der SWOG-8944-Studie.<sup>2</sup> TAILORx und RxPONDER präzisierten die Schätzungen des Chemotherapienutzens für Patientinnen mit Recurrence Score® Ergebnissen von 11-25 bzw. mit Recurrence Score® Ergebnissen von 0-25.<sup>3,4,5</sup>

HR+=Hormonrezeptor-positiv; HER2=humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2-negativ; NI=nodal-negativ; NInodal-positiv (bis zu 3 positive Lymphknoten); TAILORx=Assigning Individualized Options for Treatment (Rx); RxPONDER=clinical trial Rx for PositiveNode, Endocrine Responsive breast cancer

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. npj Breast Cancer. 2018; **5.** Albain et al. Lancet Oncol. 2010; **6.** Kalinsky et al. N Engl J Med. 2021; **7.** Mit freundlicher Genehmigung referenziert aus NCCN Guidelines® for Breast Cancer V4.2022. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2022. Alle Rechte vorbehalten. Zugriff am 8. August 2022. Die aktuelle und vollständige Version der Leitlinie finden Sie online unter [www.nccn.org](https://www.nccn.org); **8.** Iqbal et al. Lancet Oncol. 2021; **9.** Kalinsky et al. Lancet Oncol. 2021; **10.** Burstein et al. Ann Oncol. 2019; **11.** Andre et al. J Clin Oncol. 2022; **12.** Cardoso et al. Ann Oncol. 2019.

## IMPRESSUM

**Berichterstattung:** Lukas Burger

**Redaktion:** Thomas Becker

Inhaltlich verantwortet und finanziert von  
**Exact Sciences International GmbH**, Baar  
© Aertzerverlag medinfo AG, Erlenbach

## Literatur:

1. Paik S. et al., J Clin Oncol, 2006
2. Sparano J. A. et al., New Engl J Med, 2018
3. Geyer C. E. et al., npj Breast Cancer, 2018
4. Albain K. S. et al., Lancet Oncol, 2010
5. Kang I. et al., Abstract #GS1-04, SABCS 2022
6. Hortobagyi G. N. et al., SABCS 2018
7. Stemmer et al., NPJ Breast Cancer, 2017
8. Sparano J. A. et al., Abstract #GS1-05, SABCS 2022
9. Kalinsky K. et al., New Engl J Med, 2021
10. Holt S. D. et al., Poster #P6-01-11, SABCS 2022

## Unterstützung für T-DXd als optimale Behandlungsoption für fortgeschrittenes HER2+ mBC in einem breiten Spektrum

DESTINY-Breast02 (NCT03523585) ist eine Phase-3-Studie zu T-DXd im Vergleich zur Behandlung nach Wahl des Arztes (TPC) bei Patientinnen mit zentral bestätigtem HER2+ mBC, die zuvor mit Trastuzumab Emtansine (T-DM1) behandelt wurden. Diese Studie dient als Bestätigungsstudie für die zulassungsrelevante Phase-2-Studie DESTINY-Breast01. Hier berichten die Autoren über die primären Ergebnisse von DESTINY-Breast02.

### Studienanlage

- Patientinnen mit HER2+ mBC wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert, um T-DXd (n = 406) oder TPC (Trastuzumab + Capecitabin oder Lapatinib + Capecitabin) (n = 202) zu erhalten, und nach Hormonrezeptorstatus (HR+/HR-), vorheriger Pertuzumab-Behandlung und Vorgeschichte viszeraler Erkrankungen stratifiziert.
- Die Patientinnen hatten im Median 2 (Spanne 0-10 und Spanne 1-8) vorherige systemische Therapielinien (außer Hormontherapie) im metastasierten Stadium.

### Behandlungsergebnisse

- Die mediane Behandlungsdauer betrug 11,3 Monate in der T-DXd-Gruppe und ~4,5 Monate in der TPC-Gruppe.
- Die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit sind in der nachstehenden Tabelle aufgeführt.
- T-DXd verbesserte das PFS (HR, 0,36; 95% CI, 0,28-0,45;  $P < 0,000001$ ) und OS (HR, 0,66; 95% CI, 0,50-0,86;  $P = 0,0021$ ) im Vergleich zu TPC signifikant.
- Die bestätigte ORR betrug 69,7 % (14 % vollständiges Ansprechen) bei T-DXd und 29,2 % (5,0 % vollständiges Ansprechen) bei TPC.

### Verträglichkeit

- Unerwünschte Ereignisse (TEAE) vom Grad  $\geq 3$  traten bei 52,7 % der Patienten unter T-DXd und 44,1 % der Patienten unter TPC auf.
- Eine festgestellte arzneimittelbedingte interstitielle Lungenerkrankung (ILD) trat bei 10,4 % der Patienten unter T-DXd gegenüber 0,5 % der Patienten unter TPC auf.
- Bei den Patienten, die T-DXd erhielten, waren die meisten ILD-Fälle (88,1 %) vom Grad 1/2 und ILD vom Grad 5 wurde bei 2 Patienten (0,5 %) festgestellt.

### Fazit:

Die Ergebnisse von DESTINY-Breast02 bestätigten laut den Studienautoren den klinischen Nutzen und die Überlegenheit von T-DXd gegenüber konventionellen Chemotherapien bei Patientinnen mit HER2+ mBC, die zuvor mit T-DM1 behandelt worden waren. Dies erwies sich in signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserungen des PFS und OS. Mit diesen Ergebnissen sowie den bereits früher berichteten der DESTINY-Breast03-Studie zu T-DXd im Vergleich zu T-DM1 wird T-DXd als optimale Behandlungsoption für Patientinnen mit fortgeschrittenem HER2+ mBC in einem breiten Spektrum unterstützt.

TF

**GS2-01: Trastuzumab deruxetecan vs physician's choice in patients with HER2+ unresectable and/or metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: primary results of the randomized phase 3 study DESTINY-Breast02**

Krop I, Park YH, Kim S-B, et al.

## Kombination von Capivasertib + Fulvestrant künftige Behandlungsoption

In der placebokontrollierten FAKTION-Studie der Phase II konnte die Zugabe des pan-AKT-Inhibitors Capivasertib zu Fulvestrant das PFS und das OS bei postmenopausalen Frauen mit Aromatase-Inhibitor (AI)-resistentem HR+/HER2- ABC signifikant verbessern. Die randomisierte, doppelblinde, PBO-kontrollierte Phase-III-Studie CAPItello-291 (NCT04305496) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Capivasertib + Fulvestrant bei Patientinnen mit AI-resistentem HR+/HER2- ABC.

### Studienanlage

- In Frage kommende prä-/peri- (22%) oder postmenopausale Frauen (77%) oder Männer (1%) mit HR+/HER2- ABC, die unter oder nach einer AI-Therapie mit oder ohne Cyclophosphamid-abhängige Kinase 4 und 6 (CDK4/6)-Inhibitor ein Rezidiv oder eine Progression erlitten hatten, erhielten Fulvestrant (nach Standarddosierungsschema) mit entweder PBO (n=353) oder Capivasertib (n=355) (400 mg zweimal täglich; 4 Tage an, 3 Tage aus).

### Baseline

- 41 % der Patientinnen hatten Tumore mit verändertem AKT-Signalweg.
- 87 % der Patienten hatten  $\geq 1$  Behandlungslinie, 69 % einen CDK4/6-Inhibitor und 18 % vorgängig eine Chemotherapie erhalten.

### Behandlungsergebnisse

- Insgesamt betrug das mediane PFS 7,2 Monate mit Capivasertib + Fulvestrant und 3,6 Monate mit PBO + Fulvestrant (Hazard Ratio [HR] 0,60; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,51-0,71;  $p < 0,001$ ).
- Bei Patientinnen mit Tumoren, bei denen der AKT-Signalweg verändert wurde, betrug das mediane PFS 7,3 Monate mit Capivasertib + Fulvestrant und 3,1 Monate mit PBO + Fulvestrant (HR 0,50; 95% CI 0,38-0,65;  $p < 0,001$ ).
- Die objektive Ansprechrates bei Patienten mit messbarer Erkrankung betrug 22,9 % für Capivasertib + Fulvestrant gegenüber 12,2 % für PBO + Fulvestrant insgesamt und 28,8 % gegenüber 9,7 % in der Population mit verändertem AKT-Signalweg.

### Verträglichkeit

- Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (AEs) aller Grade unter Capivasertib + Fulvestrant waren Durchfall (72,4 % vs. 20,0 % im PBO + Fulvestrant-Arm), Hautausschlag (38,0 % vs. 7,1 %) und Übelkeit (34,6 % vs. 15,4 %).
- Höufigste SARs Grad  $\geq 3$ : Hautausschlag (in der Gruppe; 12,1 % vs. 0,3 %), Durchfall (9,3 % vs. 0,3 %) und Hyperglykämie (2,3 % vs. 0,3 %); Stomatitis von Grad  $\geq 3$  war 2,0 % vs. 0 %.
- Nebenwirkungen, die zum Absetzen von Capivasertib/Placebo führten, wurden bei 13,0 % bzw. 2,3 % der Patienten gemeldet.

### Fazit:

Capivasertib + Fulvestrant verbesserte bei überschaubarem und mit früheren Daten übereinstimmendem Sicherheitsprofil das PFS signifikant im Vergleich zu Fulvestrant allein in der Gesamtpopulation und bei Patientinnen mit AKT-Signalweg-veränderten Tumoren. Diese Kombination könnte laut den Studienautoren eine künftige Behandlungsoption in dieser Situation sein.

TF

**GS3-04 Pimasertib and fulvestrant for patients with aromatase inhibitor-resistant hormone receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the Phase III CAPItello-291 trial**

Turner NC, Oliveira M, Howell S, Dalenc F, Cortés J, et al.

## ET bei HR-positivem, HER2-negativem, knotennegativem EBC und einem RS 11-25 der CET nicht unterlegen

Bei Hormonrezeptor (HR)-positivem Brustkrebs im Frühstadium (EBC) machen späte Rezidive nach 5 Jahren laut den Studienautoren etwa 50 % der Rezidive aus. In der TAILORx-Studie wurde nachgewiesen, dass eine adjuvante endokrine Therapie (ET), die mindestens 5 Jahre lang verabreicht wird, einer Chemotherapie plus ET (CET) bei EBC und einem 21-Gen-Rezidiv-Score (RS) von 11-25 nicht unterlegen ist, obwohl die Chemotherapie bei einigen Frauen einen gewissen Nutzen hatte.

### Studienanlage

- Zu den Zulassungskriterien gehörten Frauen im Alter von 18-75 Jahren mit HR-positivem, HER2-negativem, T1b- T2N0 EBC, die einer CT-Zuweisung oder einer Randomisierung auf der Grundlage des RS-Assays zustimmten.
- Der primäre Endpunkt war das invasive krankheitsfreie Überleben (iDFS) in der RS 11-25 Gruppe.
- Die "primäre Analyse" bezieht sich auf die ursprüngliche, vorab festgelegte Analyse für den primären IDFS-Endpunkt (836 IDFS-Ereignisse bei vollständiger Information in der RS 11-25-Gruppe) nach einem Median von 7,5 Jahren.
- Die "aktualisierte Analyse" wurde nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,0 bzw. 10,4 Jahren in der randomisierten und der Gesamtpopulation durchgeführt.

### Resultate

- Die aktualisierte Analyse umfasst wesentlich mehr Ereignisse als die primäre Analyse, einschließlich IDFS-Ereignisse (1819 vs. 1210), Fernrezidive (561 vs. 384), lokoregionale +/- Fernrezidive (764 vs. 543) und Todesfälle (910 vs. 499).
- Die nachstehende Tabelle enthält die 5- und 12-Jahres-Ereignisraten (und Standardfehler) für alle Studienarme sowie Vergleiche zwischen den randomisierten Studienarmen.

### Die primären Schlussfolgerungen der Studie bleiben unverändert:

- Die ET war der CET in der randomisierten Gruppe mit einem RS 11-25 nicht unterlegen.
- Obwohl bei einem RS von 0-25 bis 12 Jahre in  $< 10$  % der Fälle ein Rezidiv auftrat, übertrafen die späten Rezidivereignisse nach 5 Jahren die früheren Rezidive.
- Nichtwiederkehrende Ereignisse traten bei etwa 13 % nach 12 Jahren auf (~1 %/Jahr) und trugen wesentlich zu den IDFS-Raten bei.

### Fazit:

Die aktuelle aktualisierte Analyse bestätigt die Ergebnisse der ursprünglichen Primäranalyse, dass die ET bei HR-positivem, HER2-negativem, knotennegativem EBC und einem RS 11-25 der CET nicht unterlegen ist.

TF

**GS1-05 Trial Assigning Individualized Options for Treatment (TAILORx): An update including 12-year event rates**

Sparano J, Gray RJ, Makower D, et al.

## Zusätzliche neoadjuvanten Platintherapie bei TNBC sollte Standardbehandlung sein

Trotz mehrerer Studien sind die Auswirkungen der Zugabe von Platin auf die Langzeitergebnisse bei dreifach negativem Brustkrebs (TNBC) laut den Studienautoren noch nicht endgültig geklärt. Sie haben eine randomisierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Toxizität bei der Zugabe von Platin zur neoadjuvanten Standardchemotherapie (NACT) bei diesen Patientinnen durchgeführt.

### Studienanlage

- Patientinnen mit TNBC ohne Fernmetastasen, die mit NACT behandelt werden sollten, wurden nach Stratifizierung nach Menopausenstatus (prämenopausal oder perimenopausal und postmenopausal) und Stadium [operabler Brustkrebs (OBC, klinisch T1-3, N0-1, M0) und lokal fortgeschrittener Brustkrebs (LABC, cT4 oder N2-3, M0)] in den experimentellen oder den Kontrollarm randomisiert.
- Die NACT im Kontrollarm umfasste Paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> einmal pro Woche für 8 Wochen, gefolgt von Doxorubicin (60 mg/m<sup>2</sup>) oder Epirubicin (90 mg/m<sup>2</sup>) plus Cyclophosphamid (600 mg/m<sup>2</sup>) einmal alle 21 Tage für 4 Zyklen,
- während im experimentellen Arm Carboplatin (Bereich unter der Kurve 2) einmal pro Woche für 8 Wochen mit Paclitaxel hinzugefügt wurde.
- Nach der NACT erhielten die Patientinnen eine Standardoperation des Primärtumors und der axillären Lymphknoten (LN), gefolgt von einer Strahlentherapie.

### Baseline

- Es wurden 720 (355 Kontroll-, 365 experimentelle) Patientinnen mit einem medianen Alter von 46 (25-69) Jahren [< 50 Jahre, 502 (69,7%), prämenopausal 418 (58,2%)] in die Studie aufgenommen,

### Behandlungsergebnisse

- Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 67,6 (18,9-142,2) Monaten lag das 5-Jahres-DFS im experimentellen und im Kontrollarm bei 70,6 % (95 % CI 65,7-75,5 %) bzw. 64,5 % (95 % CI 59,4- 69,6 %) (HR 0,79, 95 % CI 0,61-1,02, p=0. 073),
- das 5-Jahres-OS lag bei 74,0 (95 % CI 69,3-78,7%) bzw. 66,7% (95% CI 61,6-71,8%) (HR 0,75, 95% CI 0,57-0,98, p=0,034) und
- die pCR bei 55,2% (95% CI 49,7-69,5%) bez. 41,5% (95% CI 36,2-47,0%) (p=0,0004).
- In Untergruppenanalysen beschränkte sich der Nutzen von Carboplatin auf Patientinnen < 50 Jahre, mit signifikanter Wechselwirkung zwischen Behandlung und Alter.
- Bei Frauen < 50 Jahren betrugen das 5-Jahres-DFS und OS in den experimentellen Armen im Vergleich zu den Kontrollarmen 74,5% vs. 62,3% (p=0,003, Interaktion p=0,003) bzw. 76,8% vs. 65,7% (p=0,003, Interaktion p=0,004).
- Die zusätzliche Gabe von Carboplatin wirkte sich signifikant positiv auf das OS aus (HR 0,75, 95% CI 0,58-0,98, p=0,038).

### Fazit:

Diese Studie deutet laut den Studienautoren darauf hin, dass die Zugabe von Carboplatin zur neoadjuvanten Taxan-Anthracyklin-Chemotherapie bei jungen Patientinnen mit TNBC zu einer erheblichen und klinisch bedeutsamen Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens führt. Somit sollte diese Behandlung bei diesen Patientinnen zur Standardbehandlung gehören.

▼TF

**GS5-01 Addition of platinum to sequential taxane-anthracycline neoadjuvant chemotherapy in patients with triple-negative breast cancer: A phase III randomized controlled trial**  
Gupta S, Nair NS, Hawaldar R, et al.

## Sacituzumab Govitecan: Wirksame neue Behandlungsoption für vorbehandeltes, endokrinresistentes HR+/HER2- mBC

In der Phase-3-Studie TROPiCS-02 zeigte Sacituzumab Govitecan (SG) sowohl einen signifikanten Vorteil beim progressionsfreien Überleben (PFS) und auch einen Vorteil beim Gesamtüberleben (OS) im Vergleich zu TPC bei vorbehandeltem HR+/HER2- mBC. Hier werden die Wirksamkeitsergebnisse von SG und TPC anhand der Trop-2-Expression verglichen.

### Studienanlage

- In Frage kamen Patienten mit HR+/HER2- lokal rezidivierendem inoperablem oder mBC;
- sie hatten ≥1 vorheriges Taxan, eine endokrine Therapie oder einen CDK4/6-Inhibitor erhalten; und
- sie hatten 2-4 vorherige CT-Behandlungen für mBC erhalten.
- Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder SG (10 mg/kg intravenös an Tag 1 und 8, alle 21 Tage) oder TPC (Eribulin, Gemcitabin, Capecitabin oder Vinorelbin) bis zum Fortschreiten der Krankheit oder inakzeptabler Toxizität.

### Baseline

- Insgesamt wurden 543 Patienten randomisiert und erhielten SG (n=272) gegenüber TPC (n=271).
- Die Patientinnen hatten im Median 3 vorherige CT-Therapien für mBC;
- 95% hatten viszerale Metastasen.
- In den SG- bzw. TPC-Gruppen gab es 238 (88%) bzw. 224 (83%) Trop-2-auswertbare Patienten;
- von diesen hatten 95% Tumore mit einem Trop-2-H-Score >0.
- Von den Trop-2-auswertbaren Patienten hatten 192 (42%) bzw. 270 (58%) H-Scores <100 bzw. ≥100.
- Die demografischen Daten und Ausgangsmerkmale waren in den H-Score-Gruppen im Allgemeinen gleich.

### Behandlungsergebnisse

- In beiden Trop-2-Gruppen wurde ein PFS- und OS-Vorteil für SG gegenüber TPC beobachtet (Tabelle).
- Das mediane PFS betrug 5,3 vs. 4,0 Monate (HR, 0,77; 95% CI, 0,54-1,09) und 6,4 vs. 4,1 Monate (HR, 0,60; 95%

- CI, 0,44-0,81) in den Gruppen mit einem H-Score <100 und ≥100;
- das mediane OS betrug 14,6 vs. 11,3 Monate (HR, 0,75; 95% CI, 0,54- 1,04) bzw. 14,4 vs. 11,2 Monate (HR, 0,83; 95% CI, 0,62-1,11).
- Bei den 34 Patienten mit einem H-Score ≤10, die eine SG erhielten, wurde ein Ansprechen der Erkrankung beobachtet.
- Bei den Patienten, die SG erhielten, hatten diejenigen mit einem H-Score ≤10, >10- <100 und ≥100 eine ORR von 24%, 18% bzw. 23%.

### Fazit:

In dieser TROPiCS-02-Post-hoc-Analyse wurde laut den Studienautoren unabhängig von der Trop-2-Expression eine bessere Wirksamkeit von SG im Vergleich zu TPC beobachtet. Es gab kein eindeutiges Niveau der Trop-2-Expression, bei dem ein besserer Behandlungseffekt für SG beob-

achtet wurde. Diese Ergebnisse unterstützen Sacituzumab Govitecan als wirksame neue Behandlungsoption für Patientinnen mit vorbehandeltem, endokrinresistentem HR+/HER2- mBC. Die Ergebnisse bekräftigen zudem, dass ein Trop-2-Test für die SG-Behandlung nicht erforderlich ist.

▼TF

**GS5-11 Second interim analysis of overall survival (OS) from the TROPiCS-02 phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer**  
Rugo HS, Bardia A, Marmé F, et al.



I M P R E S S U M

#### 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

Dr. med. Thomas Ferber (TF)  
KD Dr. med. Stephanie von Orelli  
Prof. Dr. med. Daniel Zwahlen  
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen (WFR)

#### COPYRIGHT

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

#### GERICHTSSTAND & ERFÜLLUNGSSORT

Zürich

#### DRUCK:

Werner Druck & Medien AG  
Leimgrubenweg 9 • 4053 Basel

ISSN: 2813-0782

Beilage zu «info@gynäkologie»

