

ESMO 2023 MADRID

Kongressausgabe der **info@onco-suisse**



EDITORIAL

Aufbruch in eine Neue Ära der Krebstherapie

Highlights vom ESMO-Kongress 2023 in Madrid

Der Europäische Krebskongress der ESMO (European Society for Medical Oncology) fand in diesem Jahr in der geschichtsträchtigen Stadt Madrid statt. Inmitten der majestätischen Kulisse wurden wegweisende Forschungsergebnisse präsentiert, die das Potenzial haben, einige Standards der Krebsbehandlung zu verändern.

Eine Flut von Daten wurde auf dem Kongress präsentiert und viele dieser Erkenntnisse werden das Feld der Tumorthherapie nachhaltig beeinflussen.

Die personalisierte Medizin macht weiter Fortschritte und setzt sich zunehmend auch in der adjuvanten und neoadjuvanten Therapie durch. Daneben wird die Diagnostik mit Liquid Biopsies immer wichtiger.

Von immunonkologischen Durchbrüchen über fortschrittliche Genomsequenzierungstechnologien bis hin zu innovativen Therapieansätzen wurde eine Palette von Strategien vorgestellt, die eine präzisere, wirksamere und patientenorientierte Behandlung ermöglichen. Dies stellt einen bedeutenden Fortschritt dar, der nicht nur die Überlebensraten verbessern, sondern auch die Lebensqualität der betroffenen Patienten erhöhen könnte.

Abseits der wissenschaftlichen Höhepunkte ist es wichtig, den Kongress in den historischen Kontext von Madrid zu setzen. Diese Stadt, die Zeuge zahlreicher kultureller und wissenschaftlicher Entwicklungen war, bot einen inspirierenden Rahmen für den Austausch von Wissen und Ideen. Die Geschichte von Madrid als Zentrum des kulturellen Austauschs spiegelte sich in den Diskussionen und Präsentationen wider, die die Brücke zwischen Vergangenheit und Zukunft schlugen.

Es bleibt zu hoffen, dass die Erkenntnisse dieses Kongresses nicht nur die Forschungsgemeinschaft, sondern auch die klinische Praxis und letztendlich das Leben der Patienten prägen werden. Natürlich kommen solche innovativen Therapien auch mit neuen Kosten daher, die letztlich aber das Leben vieler Krebspatienten und ihrer Familien erleichtern und verbessern werden. Es bleibt mir also nur zu sagen: Lassen sie uns weiter gehen und noch bessere und noch erfolgreichere Forschung betreiben, um die heimtückische Krankheit Krebs besser in den Griff zu bekommen.

Prof. Dr. med. Roger von Moos

PADCEV™ – SET COURSE FOR LONGER SURVIVAL^{1,2}

TARGETED ADC THERAPY – WITHOUT BIOMARKER TESTING^{2,3}

PADCEV™ extended mOS to 12.9 months in patients who previously received platinum-containing chemotherapy and a PD-1 or PD-L1 inhibitor vs investigator-choice chemotherapy* (mOS, 12.9 vs 9 months; HR for death=0.70, 95% CI: 0.56–0.89; P=0.001).^{1, 2}



INDICATION

PADCEV™ is indicated for the treatment of adults with locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) who have received a platinum containing chemotherapy in the neoadjuvant/adjunct locally advanced, or metastatic setting and who have progressed or relapsed during or after treatment with a programmed death receptor-1 (PD-1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor.¹

* Docetaxel, Paclitaxel or Vinflunine, at the discretion of the investigator.²

ADC – Antibody-Drug Conjugate; CI – confidence interval; HR – hazard ratio; LA – locally advanced; mOS – median overall survival; mUC – metastatic urothelial carcinoma; PD-1 – programmed death-1; PD-L1 – programmed death-ligand 1

References: 1. PADCEV™ Prescribing Information (URL: <https://www.swissmedicinfo.ch/>) 2. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, et al. Enfortumab vedotin in previously treated advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1125–1135. 3. Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang J, et al. EV-101: a phase I study of single-agent enfortumab vedotin in patients with nectin-4-positive solid tumors, including metastatic urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2020; 38: 1041-9. The referenced data and publications can be provided upon request.



PADCEV™
enfortumab vedotin
Injection for IV infusion 20 mg & 30 mg vials

Abridged prescribing information PADCEV™

C: Powder for the preparation of an infusion solution. Vials containing 20 mg or 30 mg enfortumab vedotin (EV). **I:** Padcev is indicated for the treatment of adults with locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC) who have received a platinum containing chemotherapy in the neoadjuvant/adjunct locally advanced, or metastatic setting and who have progressed or relapsed during or after treatment with a programmed death receptor-1 (PD-1) or programmed death-ligand 1 (PD-L1) inhibitor. **P/A:** The recommended dose of Padcev is 1.25 mg/kg (max 125 mg for patients ≥ 100 kg), as an intravenous infusion over 30 minutes on days 1, 8, and 15 of a 28-day cycle until disease progression or unacceptable toxicity (DO NOT administer as an IV push or bolus). Please refer to the published, complete prescribing information for information on specific dose adjustments www.swissmedicinfo.ch. The use of Padcev should be avoided in patients with moderate and severe hepatic insufficiency. The safety and efficacy of Padcev in children under 18 years of age have not been established. **CI:** Hypersensitivity to the active substance or any of the excipients of the drug. **W/P:** Please refer to the full prescribing information published at www.swissmedicinfo.ch. **IA:** Formal drug-drug interaction studies with EV have not been conducted. To evaluate the drug-drug interaction potential of unconjugated MMAE, physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) modeling was conducted to predict the drug-drug interaction potential of EV following coadministration with other drugs. Concomitant use of EV with ketoconazole is predicted to increase unconjugated MMAE C_{max} by 15% and AUC by 38%. Closely monitor for adverse reactions when EV is given concomitantly with strong CYP3A4 and P-gp inhibitors. Concomitant use of EV with rifampin (a combined P-gp and strong CYP3A4 inducer) is predicted to decrease unconjugated MMAE C_{max} by 28% and AUC by 53%. Concomitant use of EV is predicted not to affect exposure to midazolam or digoxin. **AE:** The safety of Padcev was evaluated as monotherapy in 680 patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who received at least one dose of Padcev 1.25 mg/kg in two phase 1 studies (EV-101 and EV-102), one phase 2 study (EV-201) and one phase 3 study (EV-301). The most common undesirable effects (≥ 10%) were alopecia (48.8%), fatigue (46.8%), decreased appetite (44.9%), peripheral sensory neuropathy (38.7%), diarrhoea (37.6%), nausea (36.0%), pruritus (33.4%), dysgeusia (29.9%), anaemia (26.5%), weight decreased (23.4%), rash maculo-papular (22.9%), dry skin (21.6%), vomiting (18.4%), aspartate aminotransferase increased (15.3%), hyperglycaemia (13.1%), dry eye (12.8%), alanine aminotransferase increased (12.1%) and rash (10.4%). Serious adverse reactions occurred in 45% of patients. The most common serious adverse reactions (≥ 2%) were acute kidney injury (7%), pneumonia (4%), urinary infection (4%), sepsis (3%), diarrhoea (2%) and hyperglycaemia (2%). Nineteen percent of patients permanently discontinued Padcev for adverse events; the most common adverse reaction (≥ 2%) leading to dose discontinuation was peripheral sensory neuropathy (4%). Adverse events leading to dose interruption occurred in 62% of patients; the most common adverse reactions (≥ 2%) leading to dose interruption were peripheral sensory neuropathy (15%), fatigue (7%), rash maculo-papular (4%), aspartate aminotransferase increased (4%), alanine aminotransferase increased (4%), anaemia (3%), diarrhoea (3%), and hyperglycaemia (3%). Thirty-five percent of patients required a dose reduction due to an adverse event; the most common adverse reactions (≥ 2%) leading to a dose reduction were peripheral sensory neuropathy (10%), fatigue (5%), rash maculo-papular (4%), and decreased appetite (2%). Adverse reactions observed during clinical studies are listed in this section by frequency category. Frequency categories are defined as follows: very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100); rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000); very rare (< 1/10,000); not known (cannot be estimated from the available data). **Enfortumab vedotin monotherapy:** *Blood and lymphatic system disorders* Very common: Anaemia (26.5%). Common: Neutropenia, febrile neutropenia, neutrophil count decreased. *Infections and infestations* Common: Pneumonia, urinary tract infection. *Respiratory, thoracic and mediastinal diseases* Pneumonitis², interstitial lung disease² *Gastrointestinal disorders* Very common: Diarrhoea (37.6%), nausea (36.0%), vomiting (18.4%). *General disorders and administration site conditions* Very common: Fatigue (46.8%). Common: Infusion site extravasation. *Hepatobiliary disorders* Very common: Aspartate aminotransferase increased (15.3%), alanine aminotransferase increased (12.1%). *Metabolism and nutrition disorders* Very common: Decreased appetite (44.9%), weight decreased (23.4%), hyperglycaemia (13.1%). Common: Lipase increased. *Nervous system disorders* Very common: Dysgeusia (29.9%), peripheral sensory neuropathy (38.7%). Common: Gait disturbance, hypoaesthesia, neuropathy peripheral, muscular weakness, paraesthesia, peripheral motor neuropathy, peripheral sensorimotor neuropathy. Uncommon: Burning sensation, demyelinating polyneuropathy, dysaesthesia, motor dysfunction, muscle atrophy, neuralgia, neurotoxicity, peroneal nerve palsy, polyneuropathy, skin burning sensation, sensory loss. *Eye disorders* Very common: Dry eye (12.8%). *Skin and subcutaneous tissue disorders* Very common: Alopecia (48.8%), pruritus (33.4%), rash maculo-papular (22.9%), dry skin (21.6%), rash (10.4%). Common: Blister, conjunctivitis, drug eruption, erythema, eczema, dermatitis bullous, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, rash erythematous, rash macular, rash papular, rash pruritic, rash vesicular, skin exfoliation, stomatitis. Uncommon: Blood blister, dermatitis allergic, dermatitis contact, dermatitis exfoliative generalised, erythema multiforme, exfoliative rash, intertrigo, pemphigoid, rash maculovesicular, skin irritation, stasis dermatitis. Not known: Epidermal necrosis, Stevens-Johnson syndrome, symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema, toxic epidermal necrolysis². ¹Preferred term in MedDRA (v24.0). The above-mentioned listed adverse reactions have been observed during clinical studies (EV-101, EV-102, EV-201 and EV-301). ²Based on global postmarketing experience. For a detailed description of adverse reactions of special interest and additional information, please consult the full prescribing information published at www.swissmedicinfo.ch. Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is very important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions online via the ELVIS portal (Electronic Vigilance System). More information about this at www.swissmedic.ch. **P:** 20 mg & 30 mg vials. Store and transport at 2°C to 8°C, refrigerated and protected from light. DO NOT FREEZE. Dispensing category: **A** For further information, please refer to the full prescribing information published at www.swissmedicinfo.ch. **Astellas Pharma AG, Richtiring 28, 8304 Wallisellen, www.astellas.ch**

This medicinal product is subject to additional monitoring. Please refer to the full prescribing information published at www.swissmedicinfo.ch.

NSCLC

Alectinib: Wirksame neue Behandlungsstrategie für Patienten mit reseziertem ALK+ NSCLC

Für Patienten mit reseziertem ALK+ NSCLC im Stadium IB-IIIa ist die empfohlene postoperative Behandlung laut den Studienautoren eine platinbasierte Chemotherapie (CT), die mit einer bescheidenen Verbesserung der Überlebensrate assoziiert ist. Bei fortgeschrittenem ALK+ NSCLC ist Alectinib die bevorzugte Erstlinientherapie. Die Autoren berichten über die Daten der vordefinierten Interimsanalyse von ALINA (NCT03456076), einer globalen, offenen, randomisierten Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Alectinib im Vergleich zu CT bei Patienten mit vollständig reseziertem ALK+ NSCLC.

Behandlungsergebnisse

- Insgesamt wurden 257 Patienten randomisiert und erhielten entweder Alectinib (n=130) oder CT (n=127);
- Zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 27,8 Monate.
- Ein signifikanter DFS-Vorteil von Alectinib gegenüber CT zeigte sich sowohl in der Stadium-II-IIIa- (HR 0,24; 95% KI: 0,13-0,45) als auch in der ITT-Population (HR 0,24; 95% KI: 0,13-0,43;).
- In der ITT-Population wurde ein klinisch signifikanter Vorteil für das ZNS-DFS beobachtet (HR 0,22; 95% KI: 0,08-0,58).
- Die OS-Daten waren noch nicht vollständig. Es wurden keine unerwarteten Nebenwirkungen beobachtet.

Fazit

Alectinib ist laut den Studienautoren der erste ALK-Inhibitor, der das DFS im Vergleich zu CT signifikant verbessert und stellt eine wirksame neue Behandlungsstrategie für Patienten mit reseziertem ALK+ NSCLC dar.



LBA2 - ALINA: efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC)

NSCLC

CheckMate 77T hat seinen primären Endpunkt erreicht

Die neoadjuvante (neoadj) NIVO + Chemotherapie bietet laut den Studienautoren einen Wirksamkeitsvorteil gegenüber der Chemotherapie bei Patienten mit resektablem NSCLC. Die Autoren berichten über die Ergebnisse einer vordefinierten Zwischenanalyse von CheckMate 77T, einer randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studie, in der neoadj NIVO + Chemo mit nachfolgender Operation und adjuvanter NIVO (NIVO + Chemo/NIVO) mit neoadj Placebo + Chemo mit nachfolgender Operation und adjuvant Placebo (Chemo/PBO) bei resektablem NSCLC im Stadium II-IIIb verglichen wurde (NCT04025879).

Behandlungsergebnisse

- Bei einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 15,7 Monaten verbesserte NIVO + Chemo/NIVO das EFS signifikant im Vergleich zu Chemo/PBO (median [95% CI], nicht erreicht [28,9 Monate - nicht erreicht] vs. 18,4 Monate [13,6-28,1]; HR [97,36% CI], 0,58 [0,42-0,81]; P = 0,00025).
- NIVO + Chemo/NIVO verbesserte auch die pCR-Rate (25,3% vs. 4,7%; Odds Ratio: 6,64 [95% CI, 3,40-12,97]) und die MPR-Rate (35,4% vs. 12,1%; Odds Ratio: 4,01 [2,48-6,49]) im Vergleich zu Chemo/PBO.
- Die Raten definitiver Operationen betrugen 78% vs. 77% in den NIVO + Chemo/NIVO vs. Chemo/PBO-Armen; davon waren 89% bzw. 90% R0-Resektionen.

Verträglichkeit

- Es wurden keine neuen Sicherheitssignale für das NIVO + Chemo/NIVO-Schema identifiziert.

Fazit

CheckMate 77T hat laut den Studienautoren seinen primären Endpunkt mit einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserung des Überlebens mit neoadj NIVO + Chemo, gefolgt von Operation und adj. NIVO gegenüber Chemo/PBO bei Patienten mit resektablem NSCLC erreicht.



LBA2 - ALINA: efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC)

Urothelkarzinom:

Ergebnisse unterstützen NIVO plus cis-basierte Chemotherapie als neue SOC für Patienten mit mUC

Die Chemotherapie mit Cisplatin (cis) ist laut den Studienautoren seit Jahrzehnten die Standardtherapie der ersten Wahl für Patienten mit inoperablem/metastasiertem Urothelkarzinom (mUC), und frühere Versuche, diese Behandlung zu verbessern, waren erfolglos. Die Autoren berichten über die Ergebnisse der offenen CheckMate 901 Studie (NCT03036098), für Nivolumab (NIVO) plus Gemcitabin-cis (GC) oder GC allein (N=304).

Studiendesign

- Die Patienten erhielten NIVO 360 mg plus GC alle 3 Wochen für bis zu 6 Zyklen, gefolgt von NIVO 480 mg alle 4 Wochen bis zur Krankheitsprogression/unannehmbaren Toxizität oder bis zu maximal 2 Jahren, oder GC alle 3 Wochen für bis zu 6 Zyklen.
- Stratifizierungsfaktoren waren der PDL1-Status und Lebermetastasen.

Behandlungsergebnisse

- Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,6 Monaten waren sowohl das OS (Hazard Ratio [HR], 0,78; 95% Konfidenzintervall [CI], 0,63-0,96; P = 0,0171) als auch das PFS (HR, 0,72; 95% CI, 0,59-0,88; P = 0,0012) mit NIVO+GC gegenüber GC signifikant verbessert.
- Die Raten für ORR und komplettes Ansprechen (CR) betrugen 57,6% und 21,7% mit NIVO+GC im Vergleich zu 43,1% und 11,8% mit GC.
- Die mediane Dauer der CR (95% CI) betrug 37,1 (18,1 - nicht auswertbar) Monate bei NIVO+GC gegenüber 13,2 (7,3-18,4) Monaten bei GC.
- Unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 traten bei 61,8% der Patienten im NIVO+GC-Arm und bei 51,7% der Patienten im GC-Arm auf.

Fazit

NIVO+GC zeigte laut den Studienautoren eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des OS und PFS im Vergleich zu GC allein als Erstlinientherapie bei mUC ohne neue Toxizitätszeichen. NIVO+GC ist die erste Kombination aus Checkpoint-Inhibitor und Chemotherapie in der Erstlinientherapie, die das OS in dieser Situation verbessert. Diese Ergebnisse unterstützen NIVO plus cis-basierte Chemotherapie als neue SOC für Patienten mit mUC.



LBA7 - Nivolumab plus gemcitabine-cisplatin versus gemcitabine-cisplatin alone for previously untreated unresectable or metastatic urothelial carcinoma: results from the phase 3 CheckMate 901 trial

Urothelkarzinom:

Enfortumab Vedotin +Pembrolizumab als neue SOC für 1L la/mUC

Die Platin-basierte Chemotherapie ist laut den Studienautoren die Standardtherapie (SOC) für la/mUC. Die Autoren stellen EV-302 vor, eine globale, offene, randomisierte Phase-3-Studie (N=866) zur Evaluierung von EV+P bei Patienten mit zuvor unbehandeltem la/mUC, die für eine Chemotherapie mit Cisplatin oder Carboplatin in Frage kommen (NCT04223856).

Behandlungsergebnisse

- Die mediane Nachbeobachtungszeit zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug 17,2 Monate.
- Das PFS wurde durch EV+P im Vergleich zur Chemotherapie signifikant verlängert und das Risiko für Progression oder Tod um 55% gesenkt (medianes PFS 12,5 Monate bzw. 6,3 Monate; HR 0,45 [95% CI: 0,38-0,54]; P<0,00001).
- Das OS wurde durch EV+P im Vergleich zur Chemotherapie signifikant verlängert und das Sterberisiko um 53% gesenkt (medianes OS 31,5 Monate vs. 16,1 Monate; HR 0,47 [95% CI: 0,38-0,58]; P<0,00001).
- Die bestätigte ORR betrug 67,7% in der EV+P-Gruppe und 44,4% in der Chemotherapie-Gruppe (P<0,00001).

Verträglichkeit

- TRAEs vom Grad ≥ 3 traten bei 55,9% unter EV+P und 69,5% unter Chemo auf; die häufigsten waren makulopapulöser Hautausschlag (7,7%), Hyperglykämie (5,0%) und Neutropenie (4,8%) unter EV+P und Anämie (31,4%), Neutropenie (30,0%) und Thrombozytopenie (19,4%) unter Chemo.
- Die häufigsten ($\geq 5\%$) Grad ≥ 3 TRAEs von besonderem Interesse für EV waren Hautreaktionen (15,5%), periphere Neuropathie (6,8%) und Hyperglykämie (6,1%).
- Zu den häufigsten ($\geq 5\%$) behandlungsbedingten AE Grad ≥ 3 von besonderem Interesse für P gehörten schwere Hautreaktionen (11,8%).

Fazit

EV+P verbesserte laut den Studienautoren den Outcome von Patienten mit zuvor unbehandeltem la/mUC signifikant und verdoppelte nahezu das mediane PFS und OS im Vergleich zur Chemotherapie. Diese Ergebnisse unterstützen EV+P als neue SOC für 1L la/mUC.



LBA6 - EV-302/KEYNOTE-A39: Open-label, randomized phase III study of enfortumab vedotin in combination with pembrolizumab (EV+P) vs chemotherapy (Chemo) in previously untreated locally advanced metastatic urothelial carcinoma (la/mUC)

MARIPOSA etabliert ami+laz als neue Erstlinien-Standardtherapie für EGFR-mutierten fortgeschrittenen NSCLC

DAmivantamab (ami), ein EGFR-MET-bispezifischer Antikörper mit immunzell-kontrollierender Wirkung, und Lazertinib (laz), ein EGFR-TKI der dritten Generation mit ZNS-Penetranz, haben laut den Studienautoren in Phase-1-Studien antitumorale Aktivität gezeigt. MARIPOSA (NCT04487080) untersuchte ami+laz im Vergleich zu Osimertinib (osi) in der Erstlinientherapie.

Baseline

- ▶ 1074 Patienten wurden randomisiert (ami+laz, 429; osi, 429; laz, 216).
- ▶ Die Baselinecharakteristika waren ausgewogen; das Durchschnittsalter betrug 63 Jahre, 62% waren weiblich, 59% asiatisch und 41% hatten Hirnmetastasen in der Anamnese.

Behandlungsergebnisse

- ▶ Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22,0 Monaten zeigte ami+laz im Vergleich zu osi eine 30%ige Reduktion des Risikos für Krankheitsprogression oder Tod (HR, 0,70; 95% KI, 0,58-0,85; $P < 0,001$) mit einem medianen PFS von 23,7 Monaten (95% KI, 19,1-27,7) bzw. 16,6 Monaten (95% KI, 14,8-18,5).
- ▶ Die ORR betrug 86% (95% KI, 83-89) für ami+laz vs. 85% (95% KI, 81-88) für osi, mit einem medianen PFS von 25,8 Monaten (95% KI, 20,1-NE) vs. 16,8 Monaten (95% KI, 14,8-18,5).
- ▶ Die frühen PFS2-Daten sprachen für ami+laz im Vergleich zu osi (HR, 0,75; 95% KI, 0,58-0,98).
- ▶ Beim vorläufigen OS zeigte sich ein günstiger Trend für ami+laz gegenüber osi (HR, 0,80; 95% KI, 0,61-1,05; $p = 0,1$).

Verträglichkeit

- ▶ EGFR- und MET-bezogene SARs waren unter ami+laz häufiger, mit Ausnahme von Diarrhö, die unter osi häufiger auftrat.

Fazit

Ami+laz war osi laut den Studienautoren statistisch überlegen und führte zu einer klinisch signifikanten Verbesserung des PFS mit einer höheren DoR und einem günstigen OS-Trend. Das Sicherheitsprofil von ami+laz stimmte mit früheren Berichten überein. MARIPOSA etabliert ami+laz als neue Erstlinien-Standardtherapie für EGFR-mutierten fortgeschrittenen NSCLC.



LBA14 - Amivantamab Plus Lazertinib vs Osimertinib as First-line Treatment in Patients With EGFR-mutated, Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): Primary Results From MARIPOSA, a Phase 3, Global, Randomized, Controlled Trial

NSCLC:

Daten sprechen für eine Erstlinientherapie mit Selpercatinib bei Patienten mit fortgeschrittenem RET+ NSCLC

Selpercatinib ist ein hochselektiver und potenter RET-Inhibitor, der laut den Studienautoren das Gehirn durchdringt und für die Behandlung von fortgeschrittenem RET-Fusion-positivem (RET+) NSCLC zugelassen ist. Selpercatinib wurde bisher noch nicht in einer randomisierten Studie untersucht.

LIBRETTO-431 (NCT04194944) ist eine randomisierte, offene Phase-3-Studie (N=261) zum Vergleich von Selpercatinib in der Erstlinienbehandlung mit Chemotherapie (Cisplatin/Carboplatin + Pemetrexed) + Pembrolizumab.

Behandlungsergebnisse

- ▶ Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von ca. 19 Monaten zeigte Selpercatinib in der ITT-Pembro- (HR: 0,465, 95% KI: 0,309, 0,699; p -Wert: 0,0002) und ITT-Population (HR: 0,482, 95% KI: 0,331, 0,700; p -Wert: 0,0001) ein überlegenes PFS im Vergleich zur Kontrollgruppe.
- ▶ In der ITT-Pembro-Population betrug das mediane PFS unter Selpercatinib 24,8 Monate (95% KI: 16,9, NE) im Vergleich zu 11,2 Monaten (95% KI: 8,8, 16,8) in der Kontrollgruppe.
- ▶ Klinisch signifikante Verbesserungen der ORR, DOR und des intrakraniellen Ansprechens wurden ebenfalls unter Selpercatinib im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet.
- ▶ Die Zeit bis zur ZNS-Progression war unter Selpercatinib länger als in der Kontrollgruppe (ursachenspezifische HR 0,26; 95% CI: 0,11, 0,59; $p = 0,0006$).
- ▶ Die unter Selpercatinib und in der Kontrollgruppe beobachteten unerwünschten Ereignisse stimmten im Allgemeinen mit den zuvor berichteten Ereignissen überein.

Fazit

LIBRETTO-431 ist laut den Studienautoren die erste randomisierte Studie, die die Überlegenheit einer zielgerichteten Therapie im Vergleich zu Chemotherapie und einem Checkpoint-Inhibitor in einer durch Biomarker ausgewählten Patientenpopulation zeigt. Diese Daten sprechen für eine umfassende genomische Untersuchung zum Zeitpunkt der Diagnose und für eine Erstlinientherapie mit Selpercatinib bei Patienten mit fortgeschrittenem RET+ NSCLC.



LBA4 - Randomized Phase 3 Study of First-line Selpercatinib versus Chemotherapy and Pembrolizumab in RET Fusion-positive NSCLC

Prostatakarzinom

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 verlängerte das rPFS im Vergleich zu ARPI bei Taxan-naiven Patienten mit PSMA+ mCRPC bei günstigem Sicherheitsprofil

[¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 (¹⁷⁷Lu-PSMA-617) verlängert laut den Studienautoren das rPFS und OS bei Patienten mit mCRPC, die zuvor mit ARPI und Taxanen behandelt wurden. PSMAfore (NCT04689828) untersuchte ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 bei Taxan-naiven Patienten.

Studiendesign (NCT04689828)

- ▶ In Frage kommende Erwachsene (N=468) hatten mCRPC, waren Kandidaten für einen ARPI-Wechsel nach Progression unter vorherigem ARPI und hatten ≥ 1 PSMA+ und keine abschließenden PSMA- Läsionen in der [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT.
- ▶ Kandidaten für eine PARP-Inhibition und Patienten mit vorheriger systemischer Strahlentherapie (<6 Monate zurückliegend), Immuntherapie (außer Sipuleucel-T) oder Chemotherapie (außer [neo]adjuvant vor >12 Monaten) waren nicht zugelassen.
- ▶ Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (7,4 GBq q6w; 6 Zyklen) oder ARPI (Abirateron/Enzalutamid) randomisiert.
- ▶ Patienten, die auf ARPI randomisiert wurden, konnten auf ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 umgestellt werden, wenn eine zentral überwachte radiologische Progression (rPD) auftrat.

Behandlungsergebnisse

- ▶ In der primären Analyse (medianes Follow-up 7,3 Monate; N = 467) wurde der primäre Endpunkt rPFS erreicht (HR, 0,41; 95% CI: 0,29, 0,56; $p < 0,0001$), in der zweiten IA war dies ähnlich.
- ▶ In der zweiten IA (45,1% der Zieltodesfälle) wechselten 123/146 (84,2%) Patienten mit rPD, die ARPI abgesetzt hatten, in die zweite IA; es gab einen positiven OS-Trend zugunsten von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in der RPFST, aber nicht in der unadjustierten OS-Analyse.
- ▶ FACT-P und ORR/DOR sprachen für die ¹⁷⁷Lu-PSMA-617-Gruppe.

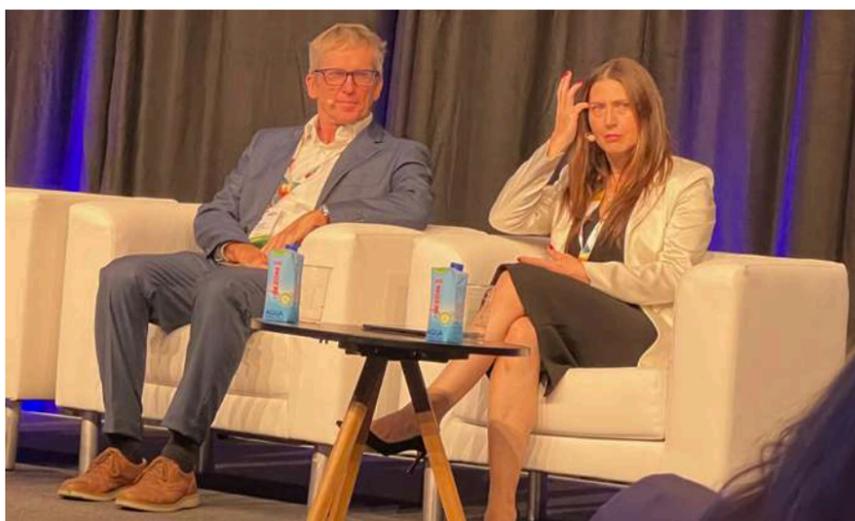
Verträglichkeit

- ▶ In der ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 vs. ARPI-Gruppe betrug die Inzidenz von UAW Grad ≥ 3 34% vs. 44% (am häufigsten: Anämie, Mundtrockenheit), von schweren UAW 20% vs. 28% und von UAW, die zum Studienabbruch führten, 5,7% vs. 5,2%.

Fazit

¹⁷⁷Lu-PSMA-617 verlängerte laut den Studienautoren das rPFS im Vergleich zu ARPI bei Taxan-naiven Patienten mit PSMA+ mCRPC bei günstigem Sicherheitsprofil.

LBA13 - Phase 3 trial of [¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617 in taxane-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore)



Interview

Im Gespräch mit PD. Dr. med. Ursula Vogl



? Ihre Highlights am diesjährigen ESMO?

Im Bereich der urogenitalen Tumore war das klare Highlight die Präsentationen der beiden Phase 3 Erstlinienstudien beim metastasierten Urothelkarzinom (mUC) EV-302 und CHECKMate-901. Jedoch wird nur die EV-302 Studie den neuen Standard of Care in der Erstlinie beim met. UC darstellen. Die EV 302 Studie hat zum ersten Mal in der Geschichte der Behandlung des met. UC eine platin-haltige Erstlinientherapie geschlagen. Die Studie hat über 800 Patienten randomisiert in eine Therapie mit Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab (max. 34 Zyklen) versus Platino plus Gemcitabine für maximal 6 Zyklen. Das Gesamtüberleben wurde nahezu

verdoppelt auf 31 Monate im EV plus Pembro Arm mit einer HR von 0.47. Auch die Ansprechrate (ORR) war beeindruckend mit 67%. Der OS-Vorteil von EV+Pembro zeigte sich in allen Subgruppen, unabhängig von PDL-1 Status oder Cisplatin-Eligibility. Somit wurde am ESMO 2023 ein neuer Standard of Care in der Erstlinie des mUC etabliert. Das Nebenwirkungsprofil von EV ist bekannt, jedoch ist besonders auf Hauttoxizität, Polyneuropathie und Hyperglykämie zu achten. Diese Nebenwirkungen können höhergradig sein und besonders die Hauttoxizität bedarf einer sofortigen Intervention. Die zweite Studie CHECKMate-901 ebenfalls in der Erstlinie des mUC schloss nur Cisplatin-fitte Patienten ein. Hier wurden Patienten randomisiert in eine Therapie mit Cisplatin/Gemcitabine (x6) oder Cisplatin/Gemcitabine (x6) plus Nivolumab bis zur Progression/Intoleranz, jedoch maximal 2 Jahre. Auch diese Studie mit den co-primären Endpunkten OS und PFS war positiv bzgl. beider Endpunkte. Die Kombination mit Cis/Gem/Nivo zeigte ein OS von 22 Monaten gegenüber 19 Monaten im Vergleichsarm. Auch diese Kombination kann als neuer Standard erachtet werden, jedoch wurde der EV 302 Studie in der Diskussion der Plenary der Pokal überreicht. Die Triplet Kombination könnte für Patienten in Betracht gezogen werden, die eine Kontraindikation für EV haben. Auf eine Zulassung und Re-embursement ist zu warten. Derzeit können wir uns in der Schweiz mit einer off-label use Anfrage nach Artikel 71c weiterhelfen und somit unseren Patienten den neuen Standard anbieten.

? Welche Resultate/Erkenntnisse haben Sie überrascht? Positiv oder negativ?

Alle haben erwartungsvoll der Präsentation der Phase III PSMAfore gelauscht. Diese war auch in der Presidential Session am letzten Tag. Wie zu erwarten ist die Studie bezüglich des primären Endpunktes (rPFS) positiv. Der Vergleichsarm war ein switch auf das andere zugelassene novel hormonal agent (Enzalutamide oder Abiraterone). Ein Cross-over war erlaubt und dies passierte in 84%. OS-Daten waren aus der 2. Interim Analyse

berichtet, hier wurde die Signifikanz noch nicht erreicht, eine finale OS-Analyse ist noch abzuwarten.

Noch hat mich der grosse Enthusiasmus nicht eingeholt, 177-Lutetium-PSMA-617 in Docetaxel naiven Patienten zu geben, jedenfalls nicht zwingend in Patienten die perfekt Docetaxel fit sind. Derzeit haben wir auch noch keine Zulassung und auch wenig Ressourcen in der Nuklearmedizin, um die Therapie durchzuführen.

? Welche Erkenntnisse haben für Ihre tägliche Praxis eine grosse Bedeutung?

Wie schon gesagt, Enfortumab Vedotin plus Pembrolizumab ist ab sofort Standard in der Erstlinie des mUC, wenn wir eine Kostengutsprache bekommen (off label use). Ich hoffe hier auf Unterstützung der Firmen im Falle einer Ablehnung.

? Welches sind Bereiche mit noch grösstem Forschungsbedarf?

Leider sind bei den grossen Kongressen sehr wenig Daten und Forschung im Bereich der Keimzelltumoren und des Peniskarzinoms in den oral Sessions. Ein Bereich in der Uro Onko mit hohem unmet need.

? Gibt es Fortschritte bei der Identifizierung von Biomarkern, die in der Zukunft prognostisch und prädiktiv verwendet werden können?

Die Verwendung von genomic classifier wie Decipher® für die Entscheidung, ob eine adjuvante / salvage RT durchgeführt werden soll, ist bereits in klinischen Studien prospektiv inkludiert und wird uns zukünftig sagen, ob wir diese Hilfe in der klinischen Praxis für die Therapieentscheidungen heranziehen können.

? Welche Rolle spielen Liquid Biopsies und ctDNA in ihrem Bereich?

Wird derzeit nicht in der klinischen Praxis angewandt, jedoch in den klinischen Studien im Bereich der perioperativen Therapie des muscle invasive bladder cancers eingesetzt. Liquid Biopsies verwenden wir beim ProstataCA im Falle eines nicht beurteilbaren archivierte Gewebes, damit wir spätestens im mCRPC Setting Informationen über HRD-Defekte zur Verfügung haben (Therapie mit Olaparib).

? Wie sehen Sie die Schweiz als Forschungsplatz am ESMO repräsentiert?

Ausgezeichnet, mit Frau Prof Gillesen als Scientific Director 2023, fehlt nur dass wir einen Schweizer ESMO-Präsidenten/in bekommen. Vom IOSI waren einige Kollegen zu oral Presentations/Chair/Discussant nominiert. Ich hatte selbst die Ehre, die mini-oral Session non-prostate zu leiten und 3 Abstracts im Bereich der perioperativen Therapie des muscle invasive bladder cancer zu diskutieren.

▼ Eleonore E. Droux

Schilddrüsenkarzinom

Selpercatinib sollte als bevorzugte Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutiertem MTC angesehen werden

Selpercatinib ist laut den Studienautoren ein hochselektiver und potenter RET-Inhibitor, der für die Behandlung des fortgeschrittenen medullären Schilddrüsenkarzinoms (MTC) mit RET-Mutation zugelassen ist, jedoch nicht direkt mit zugelassenen Multikinase-Inhibitoren (MKI) verglichen wurde.

LIBRETTO-531 (NCT04211337) ist eine randomisierte Phase-3-Studie, in der die Erstlinientherapie mit Selpercatinib mit Cabozantinib oder Vandetanib verglichen wird.

Behandlungsergebnisse

- Insgesamt wurden 291 Patienten in die Studie randomisiert.
- Die Baselinecharakteristika waren zwischen den Studienarmen sehr ausgeglichen.
- Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten betrug das mediane PFS nach BICR in der Selpercatinib-Gruppe 16,8 Monate (95% KI: NE, NE) und in der Kontrollgruppe 16,8 Monate (95% KI: 12,2, 25,1) (HR: 0,280, 95% KI: 0,165, 0,475; P<.0001), nach Prüfarzt-Einschätzung 0,187 (95% KI: 0,109, 0,321; P<.0001).
- Die BICR Gesamtansprechrate (ORR) betrug unter Selpercatinib 69,4% (95% KI: 62,4, 75,8) im Vergleich zu 38,8% (95% KI: 29,1, 49,2) in der Kontrollgruppe (Odds Ratio 3,7, 95% KI: 2,2, 6,3; P<.0001).
- Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15 Monaten war das Gesamtüberleben (OS) unter Selpercatinib besser (HR: 0,374, 95% KI: 0,147, 0,949).

Verträglichkeit

- Die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Selpercatinib waren Bluthochdruck, Mundtrockenheit und Diarrhö;
- Insgesamt kam es bei 38,9% der mit Selpercatinib behandelten Patienten zu einer Dosisreduktion (vs. 77,3% in der Kontrollgruppe) und 4,7% brachen die Behandlung aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab (vs. 26,8% in der Kontrollgruppe).

Fazit

Die Erstlinientherapie mit Selpercatinib führte laut den Studienautoren im Vergleich zu MKI zu einem signifikant verlängerten PFS, einer verbesserten ORR und einem besseren OS. Diese Studie unterstreicht die Bedeutung der Selektivität in der Behandlung des RET-mutierten MTC. Selpercatinib sollte als bevorzugte Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem RET-mutiertem MTC angesehen werden.

▼TF

LBA3 - Randomized Phase 3 Study of Selpercatinib versus Cabozantinib or Vandetanib in Advanced, Kinase Inhibitor-Naïve, RET-mutant Medullary Thyroid Cancer

Zervixkarzinom:

Ergebnisse unterstützen NIVO plus cis-basierte Chemotherapie als neue SOC für Patienten mit mUC

Induktionschemotherapie gefolgt von CRT verbessert PFS und OS beim LACC signifikant - sollte als neuer Therapiestandard angesehen werden

Lokal fortgeschrittener Gebärmutterhalskrebs (LACC) wird laut den Studienautoren mit Chemoradiotherapie (CRT) behandelt. Viele Patienten erleiden jedoch einen Rückfall und sterben an Metastasen. Eine Machbarkeitsstudie zeigte eine gute Ansprechrate auf eine wöchentliche Kurzzeit-Induktionschemotherapie (IC), die vor der Standard-CRT verabreicht wird. Die INTERLACE-Studie untersuchte, ob dieses Vorgehen sowohl das progressionsfreie Überleben (PFS) als auch das Gesamtüberleben (OS) verbessert (N=500).

Studiendesign

- Eingeschlossen wurden Frauen mit Plattenepithel-, Adeno- oder adenosquamoses Karzinom im FIGO (2008) Stadium IB1 mit positivem Nodalstatus, IB2, II, IIIB, IVA.
- Die Patientinnen wurden randomisiert (1:1) und erhielten entweder eine alleinige CRT (5 Zyklen wöchentliches Cisplatin) oder eine IC (6 Wochen Carboplatin AUC2 und Paclitaxel 80 mg/m²), gefolgt von der gleichen CRT in Woche 7.
- Die vorgeschriebene EQD2-Gesamtdosis von 78 Gy für Punkt A mit 3D-Brachytherapie wird empfohlen.

Behandlungsergebnisse

- 92% der IC-Patienten erhielten 5/6 Zyklen Carboplatin/Paclitaxel.
- Das mediane Intervall zwischen IC und CRT betrug 7 Tage.
- 84% (IC/CRT) vs. 89% (CRT allein) erhielten 4/5 Zyklen Cisplatin.
- Im CRT-Arm beendeten 92% bzw. 89% die externe Bestrahlung bzw. Brachytherapie, im IC/CRT-Arm waren es 97% bzw. 95%.
- Die mediane Gesamtbehandlungsdauer für die CRT betrug in beiden Armen 45 Tage.
- Die 5-Jahres-PFS-Rate betrug 73% für IC/CRT und 64% für CRT allein (HR 0,65; 95%CI:0,46-0,91, p=0,013).
- Die entsprechenden 5-Jahres-OS-Raten liegen bei 80% und 72% (HR 0,61; 95%CI:0,40-0,91, p=0,04).

Fazit

Eine Induktionschemotherapie gefolgt von einer CRT verbessert laut den Studienautoren das PFS und OS beim LACC signifikant und sollte als neuer Therapiestandard angesehen werden.

▼TF

LBA8 - A randomised phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiation compared with chemoradiation alone in locally advanced cervical cancer. The GCIG INTERLACE trial

Überlegene Wirksamkeit

Beim **HER2+** und **HER2-low mBC**¹⁻³

JETZT KASSENZULÄSSIG⁴

**HER2-low
mBC**
DESTINY-Breast04²

**HER2+
mBC**
DESTINY-Breast03¹

- **ENHERTU[®] bietet 4 x längeres mPFS als T-DM1 (29 vs. 7 Monate) beim HER2+ mBC¹**
- **Überlegene Wirksamkeit vs. Chemotherapie* beim HER2-low 2L mBC²**
- **Handhabbares Verträglichkeitsprofil³**

Hier erfahren Sie mehr zu ENHERTU[®]:



*Chemotherapie nach Wahl des Arztes (Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin, Paclitaxel oder NAB-Paclitaxel).

2L = Zweitlinientherapie; **HER2** = human epidermal growth factor receptor 2 (humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2); **mBC** = metastatic breast cancer (metastasierter Brustkrebs); **T-DM1** = Trastuzumab-Emtansin.

Referenzen: **1.** Cortés J, et al. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. N Engl J Med. 2022;386(12):1143-1154 (incl. supplementary material). **2.** Modi S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Jul 7;387(1):9-20 (incl. supplementary material). **3.** ENHERTU[®] Fachinformation, www.swissmedinfo.ch. **4.** Spezialitätenliste (SL) des BAG, www.spezialitätenliste.ch. 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

Es gibt Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) u./od. 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. Patienten mit mässiger Niereninsuffizienz haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ILD.

Gegen HER2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. **Z:** Trastuzumab-Deruxtecan 100 mg. **I:** Enhertu als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem od. metastasiertem HER2-pos. oder HER2-low (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-) Brustkrebs die wie folgt behandelt wurden: bei HER2-positivem Brustkrebs bereits mind. ein gg. HER2 gerichtetes Behandlungsregime, inkl. Trastuzumab und ein Taxan, sowie eine Progredienz entweder im metastatischen Stadium oder innerhalb von 6 Monaten nach Ende einer adjuvanten od. neoadjuvanten Therapie; bei HER2-low Brustkrebs bereits eine Chemotherapie im metastat. Stadium od. unter adjuvanter Chemotherapie bzw. innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss einer adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv ihrer Erkrankung haben. Patienten mit HR+ Brustkrebs müssen darüber hinaus eine endokrine Therapie erhalten haben od. dürfen für eine solche Therapie nicht in Frage kommen. **D:** 5.4 mg/kg 1x alle 3 Wochen, bis zur Progression der Erkrankung od. bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Für Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen u. besonderen Patientengruppen, s. Fachinformation. **KI:** Überempfindlichkeit gg. Wirk-/Hilfsstoffe. **VM:** ILD/Pneumonitis; Neutropenie; Abnahme der linksventrikulären Auswurfraction; embryofetale Toxizität. **IA:** Keine klin. bedeutsame Wechselwirkung mit Arzneimitteln erwartet, die Inhibitoren von P-Glykoprotein (P-gp)-, MATE2-K-, MRP1- oder BCRP-Transportern od. die Substrate von OAT1- oder OATP1B1-Transportern sind. **Häufige UAW:** Häufigste UAWs: Übelkeit, Erschöpfung, Erbrechen, verminderter Appetit, Anämie, Neutropenie, Alopezie, Obstipation, Diarrhoe, Thrombozytopenie, Leukopenie, Transaminasen erhöht und Muskel-Skelett-Schmerzen. Häufigste schwerwiegende UAWs: ILD/Pneumonitis, Pneumonie, verminderter Appetit, Erbrechen, Übelkeit und Anämie. **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.swissmedinfo.ch>. ENH/23/0122_CH-03/2023_DE



Kolonkarzinom:

KRASG12C-Inhibitor plus Anti-EGFR-Antikörper bei chemorefraktärem mCRC: Primärer Endpunkt erreicht

Die Autoren berichten über die ersten primären Phase-3-Ergebnisse von Sotorasib (Soto), einem KRAS G12C-Inhibitor, in Kombination mit Panitumumab (Pani), einem Anti-EGFR-Antikörper, im Vergleich zur Standardtherapie (SOC) bei Patienten mit chemorefraktärem KRAS G12C-mutiertem mCRC.

Studiendesign

- ▶ In der globalen, offenen Studie CodeBreak 300 (NCT05198934) wurden 160 Patienten mit chemorefraktärem KRAS G12C-mutiertem mCRC im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder Soto 960 mg täglich plus Pani 6 mg/kg i.v. (Soto960+Pani; n=53), Soto 240 mg täglich plus Pani 6 mg/kg i.v. (Soto240+Pani, n=53) oder TAS-102 oder Regorafenib nach Wahl des Prüfarztes (n=54).
- ▶ Behandlungsergebnisse
- ▶ Der primäre Endpunkt der Studie wurde erreicht.
- ▶ Beide soto+pani Arme zeigten ein statistisch signifikant besseres PFS im Vergleich zu SOC:
 - ▶ soto960+pani HR=0,49 (95% CI: 0,30, 0,80; p=0,006) und soto240+pani HR=0,58 (95% CI: 0,36, 0,93; p=0,03).
- ▶ Das OS war zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht ausgereift.

Verträglichkeit

- ▶ TRAEs vom Grad ≥ 3 , die bei $\geq 5\%$ der Patienten auftraten, waren Dermatitis acneiformis (11,3%), Hypomagnesiämie (5,7%) und Hautausschlag (5,7%) bei Soto960+Pani; Hypomagnesiämie (7,5%), Diarrhö (5,7%) bei Soto240+Pani; und Neutropenie (23,5%), Anämie (5,9%) und Hypertonie (5,9%) bei SOC.

Fazit

In der ersten Phase-3-Studie mit einem KRASG12C-Inhibitor und einem Anti-EGFR-Antikörper bei chemorefraktärem mCRC wurde laut den Studienautoren der primäre Endpunkt erreicht und beide Dosierungen von Soto+pani zeigten ein überlegenes PFS im Vergleich zu SOC. Soto960+pani zeigte einen klinisch signifikanten Nutzen in Bezug auf das PFS und wichtige sekundäre Endpunkte (ORR, DCR, DOR) und war gut verträglich mit einer geringeren Rate an TRAEs Grad ≥ 3 im Vergleich zu SOC.



LBA10 - Sotorasib plus panitumumab versus standard-of-care for chemorefractory KRAS G12C-mutated metastatic colorectal cancer (mCRC): CodeBreak 300 phase 3 study

NSCLC

PFS unter Dato-DXd im Vergleich zu DTX bei vorbehandeltem fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC signifikant verbessert

Dato-DXd ist laut den Studienautoren ein neuartiges, auf TROP2 abzielendes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das derzeit bei verschiedenen Tumorarten klinisch untersucht wird. Dies ist der erste Bericht über TROPION-Lung01 (NCT04656652), eine randomisierte, globale, offene Phase-3-Studie zu Dato-DXd im Vergleich zu Docetaxel (DTX) bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem/nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) mit oder ohne verwertbare genomische Veränderungen (AGA).

Studiendesign

- ▶ Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf Dato-DXd 6 mg/kg oder DTX 75 mg/m² Q3W randomisiert.

Ergebnisse

- ▶ Das PFS wurde durch Dato-DXd im Vergleich zu DTX bei FAS signifikant verbessert (HR, 0,75; 95% CI, 0,62-0,91; P=.004; median 4,4 vs. 3,7 Monate).
- ▶ Die bestätigten ORRs betragen 26,4% (Dato-DXd) und 12,8% (DTX), mit medianen DORs von 7,1 und 5,6 Monaten.
- ▶ Ein längeres medianes PFS wurde in der vordefinierten Subgruppe mit nicht-squamöser Histologie beobachtet (NSQ; 5,6 vs. 3,7 Monate).

Verträglichkeit

- ▶ Die häufigsten behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAEs) unter Dato-DXd waren Stomatitis (49,2%, meist Grad [gr] 1/2) und Übelkeit (37%).
- ▶ Eine diagnostizierte arzneimittelbedingte interstitielle Lungenerkrankung gr ≥ 3 trat bei 3,4 % der Patienten unter Dato-DXd im Vergleich zu 1,4 % unter DTX auf.
- ▶ Unter Dato-DXd traten weniger arzneimittelbedingte TEAEs gr ≥ 3 und AEs, die zu einer Dosisreduktion oder einem Therapieabbruch führten, auf als unter DTX.

Fazit

Das PFS war laut den Studienautoren unter Dato-DXd im Vergleich zu DTX bei Patienten mit vorbehandeltem fortgeschrittenem/metastasiertem NSCLC signifikant verbessert. NSQ-Patienten schienen am meisten zu profitieren. Dato-DXd war gut verträglich und zeigte ein kontrollierbares Sicherheitsprofil. Die Studie wird bis zur abschliessenden OS-Analyse fortgesetzt.



LBA12 - Datopotamab deruxetecan (Dato-DXd) vs docetaxel in previously treated advanced/metastatic (adv/met) non-small cell lung cancer (NSCLC): results of the randomized phase 3 study TROPION-Lung01

Mammakarzinom:

Dato-DXd als neue Behandlungsoption für Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR+/HER2-BC, die zuvor 1-2 CT-Linien erhalten haben

Das gegen TROP2 gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Dato-DXd zeigte laut den Studienautoren in der Phase-1-Studie TROPION-PanTumor01 vielversprechende Aktivität bei stark vorbehandelten Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR+/HER2-BC. Die Autoren berichten über primäre PFS-Ergebnisse aus der globalen Phase-3-Studie TROPION-Breast01 (NCT05104866).

Studiendesign

- ▶ Erwachsene Patientinnen (N=732) mit inoperablem oder metastasiertem HR+/HER2-BC, die unter endokriner Therapie (ET) progredient waren und für die ET ungeeignet war und die zuvor 1-2 systemische Chemotherapien (CT) erhalten hatten, wurden im Verhältnis 1:1 zu Dato-DXd (6 mg/kg Q3W) oder einer CT nach Wahl des Prüfarztes (ICC; Eribulin, Vinorelbin, Capecitabin oder Gemcitabin) bis zur Progression oder inakzeptabler Toxizität randomisiert.

Behandlungsergebnisse

- ▶ Zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses befanden sich 93/39 Patientinnen in den Dato-DXd/ICC-Gruppen in Behandlung.
- ▶ Das PFS der mit Dato-DXd behandelten Patientinnen war signifikant besser als das der mit ICC behandelten Patientinnen (HR 0,63 [95% CI 0,52-0,76]; p<0,0001).
- ▶ Die OS-Daten waren nicht ausgereift; es zeigte sich ein Trend zur Verbesserung zugunsten von Dato-DXd.
- ▶ Die Rate an TRAEs Grad ≥ 3 und Dosisreduktionen war bei Patientinnen, die Dato-DXd erhielten, geringer als bei Patientinnen, die ICC erhielten.

Fazit

TROPION-Breast01 hat laut den Studienautoren den primären Endpunkt des PFS erreicht; die Studie wird bis zum OS fortgesetzt. Patientinnen, die mit Dato-DXd behandelt wurden, zeigten eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS im Vergleich zu ICC bei einem günstigen und kontrollierbaren Sicherheitsprofil. Die Ergebnisse unterstützen Dato-DXd als neue Behandlungsoption für Patientinnen mit inoperablem oder metastasiertem HR+/HER2-BC, die zuvor 1-2 CT-Linien erhalten haben.



LBA11 - Datopotamab deruxetecan (Dato-DXd) vs chemotherapy in previously-treated inoperable or metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative (HR+/HER2-) breast cancer (BC): Primary results from the randomised phase III TROPION-Breast01 trial

Gliom

Vorasidenib verbesserte das PFS im Vergleich zu PBO signifikant

Mutationen in Isocitrat-Dehydrogenase (IDH) 1 oder 2 treten bei fast allen Gliomen des Grades 2 auf und sind ein krankheitsdefinierendes Merkmal in der Definition der Weltgesundheitsorganisation 2021. Vorasidenib (VOR) ist ein oraler, hirngängiger, dualer Inhibitor mutierter (m)IDH1/2-Enzyme.

Studienanlage (NCT04164901)

- In dieser doppelblinden Phase-3-Studie wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, um VOR 40 mg täglich oder Placebo (PBO) täglich in 28-tägigen Zyklen zu erhalten, stratifiziert nach 1p19q-Status und Ausgangsgröße des Tumors.
- Die wichtigsten Zulassungskriterien: Alter ≥ 12 Jahre; Karnofsky-Leistungsskala (KPS) >80 ; residuales oder rezidivierendes mIDH1/2-Oligodendrogliom oder Astrozytom vom Grad 2;

Behandlungsergebnisse

- Es wurden 168 Patienten in die VOR-Studie und 163 in die PBO-Studie randomisiert (medianes Alter 40,4 Jahre; KPS=100, 53,5 %; Oligodendrogliom, 172; Astrozytom, 159; mediane Zeit von der letzten Operation bis zur Randomisierung, 2,4 Jahre).
- Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 14,2 Monate.
- Das PFS nach BIRC war mit VOR gegenüber PBO signifikant verbessert (Hazard Ratio [HR] 0,39, 95% CI 0,27-0,56; 1-seitiger $P=0,000000067$).
- Medianes PFS: VOR, 27,7 Monate; PBO, 11,1 Monate.
- TTNI war signifikant verbessert mit VOR vs. PBO (HR 0,26, 95% CI 0,15-0,43; 1-seitiges $P=0,000000019$).
- Mediane TTNI: VOR, nicht erreicht; PBO, 17,8 Monate.
- Bei Patienten mit IDH1-R132H-Variante ($n=284$, 85,8%) betrug die HR für PFS nach BIRC 0,33 (95% CI 0,22-0,50).

Verträglichkeit

- Das Sicherheitsprofil war überschaubar.

Fazit

In der ersten randomisierten Phase-3-Studie zu einer zielgerichteten Therapie bei mIDH1/2-Gliomen des Grades 2 verbesserte VOR das PFS im Vergleich zu PBO laut den Studienautoren signifikant. Die Ergebnisse zeigen den klinischen Nutzen von VOR bei Patienten, bei denen eine Chemo- und Strahlentherapie verzögert wird.

TF

4980 - INDIGO: a randomized, double-blinded, Phase 3 study of vorasidenib versus placebo in IDH1 or IDH2 low-grade glioma

Neuroendokriner Tumor (NET)

CABO könnte eine neue Behandlungsoption für Patienten mit vorbehandelten progressiven NET darstellen

VEGF-Signalweg-Inhibitoren sind bei NET wirksam. Die Autoren untersuchten die Wirksamkeit von Cabozantinib (CABO), einem Multi-Kinase-Inhibitor, der auf VEGFR, c-MET, AXL und RET abzielt, bei vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen extrapancreatischen NET (epNET) oder pankreatischen NET (pNET).

Studiendesign (NCT03375320)

- Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, gut oder mäßig differenziertem epNET oder pNET wurden in getrennt geführte Kohorten randomisiert (2:1) und erhielten CABO 60 mg täglich im Vergleich zu Placebo (PB).
- Voraussetzung für die Teilnahme war eine Progression nach RECIST innerhalb von 12 Monaten (mo) vor Einschluss und ≥ 1 Vortherapie, einschließlich Everolimus, Sunitinib oder Lu-177-Dotat.
- Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach gleichzeitiger Gabe eines Somatostatin-Analogons (SSA) und primärer Lokalisation bei epNET und gleichzeitiger Gabe von SSA und Sunitinib bei pNET.

Baseline

- 197 Patienten (129 CABO, 68 PB) mit epNET und 93 Patienten (62 CABO, 31 PB) mit pNET wurden zwischen 10/2018 und 6/2023 randomisiert.
- Für epNET: 55% Mitteldarm/unbekannter Primärtumor; 70% gleichzeitige SSA.
- Für pNET: 55% gleichzeitige SSA; 28% vor Sunitinib.

Behandlungsergebnisse

- Die Wirksamkeitsanalysen in beiden Kohorten zeigten eine signifikante Verbesserung des PFS für Patienten, die eine CABO im Vergleich zu Placebo erhielten.
- Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert. Das DSMB stimmte für die Beendigung der Zulassung und die Entblinding der Patienten am 28.7.2023. RR- und OS-Daten werden vorgelegt.

Fazit

CABO zeigt eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS bei epNET und pNET. CABO könnte laut den Studienautoren eine neue Behandlungsoption für Patienten mit vorbehandelten progressiven NET darstellen.

TF

LBA53 - Alliance A021602: Phase III, Double-Blinded Study of Cabozantinib Versus Placebo for Advanced Neuroendocrine Tumors (NET) After Progression on Prior Therapy (CABINET)

Zervixkarzinom:

Tisotumab Vedotin beim 2L/3L r/mCC mit statistisch signifikanter und klinisch bedeutsamer Verbesserung des OS, PFS und ORR

Tisotumab Vedotin (TV) ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. In den USA erhielt die TV-Monotherapie laut den Studienautoren eine beschleunigte Zulassung für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem oder metastasiertem Gebärmutterhalskrebs (r/mCC), deren Erkrankung während oder nach einer Chemotherapie fortschreitet. Hier werden die Ergebnisse der innovaTV 301 (NCT04697628) Studie zu TV im Vergleich zu Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes bei Patientinnen mit r/mCC nach 1L Therapie vorgestellt (N=502).

Behandlungsergebnisse

- Im TV-Arm war das Sterberisiko im Vergleich zur Chemotherapie um 30% reduziert (HR 0,70; 95% CI 0,54-0,89; $P=0,0038$) und das mediane OS signifikant länger (11,5 Monate [95% CI 9,8-14,9] vs. 9,5 Monate [95% CI 7,9-10,7]).
- Das PFS war in der TV-Gruppe besser als in der Chemotherapie-Gruppe (HR: 0,67 [95% CI, 0,54-0,82]; $P<0,0001$).
- Die bestätigte ORR betrug 17,8% in der TV-Gruppe und 5,2% in der Chemotherapie-Gruppe (Odds Ratio: 4,0; 95% CI, 2,1-7,6; $P<0,0001$).

Verträglichkeit

- Bei den meisten Patienten trat mindestens 1 behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis auf (TV: 87,6% [Grad ≥ 3 : 29,2%] vs. Chemotherapie: 85,4% [Grad ≥ 3 : 45,2%]).
- Die Nebenwirkungen entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil der TV, einschließlich okulärer Nebenwirkungen, peripherer Neuropathie und Blutungen.

Fazit

In der Phase-3-Studie innovaTV 301 zeigte TV bei Patienten mit 2L/3L r/mCC laut den Studienautoren eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des OS, PFS und ORR im Vergleich zur Chemotherapie bei einem kontrollierbaren und tolerierbaren Sicherheitsprofil.

TF

LBA9 - innovaTV 301/ENGOT-cx12/GOG-3057: A Global, Randomized, Open-Label, Phase 3 Study of Tisotumab Vedotin vs Investigator's Choice of Chemotherapy in 2L or 3L Recurrent or Metastatic Cervical Cancer



Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Reinhard Dummer



? Was waren Ihre Highlights am diesjährigen ESMO?

Im Bereich der Hauttumoren wurden wieder zahlreiche neue Ergebnisse vorgestellt. Die interessantesten waren meiner Meinung nach in den Bereichen adjuvante/neoadjuvante Therapie, systemische Behandlung des Aderhautmelanoms und Behandlung von Hirnmetastasen nach Versagen der herkömmlichen Therapien (Immuntherapie, zielgerichtete Therapien).

Im Bereich der adjuvanten Therapie wurden vertieft die Ergebnisse einer Phase II Studie vorgestellt. Im Rahmen dieser Phase II Studie wurde die Monotherapie mit Pembrolizumab einem Anti-PD-1-Antikörper, verglichen mit einer kombinierten Behandlung mit Pembrolizumab und einer individuell hergestellten Krebsimpfung. Für

die Herstellung der Impfung wird Tumorgewebe verwendet. Das Tumorgewebe wird vollständig sequenziert und für den individuellen Patienten spezifische Veränderungen können somit identifiziert werden. Notwendig ist auch der HLA-Typ des Patienten und ein Expressionsprofil des Tumorgewebes. Aus diesen Faktoren wird dann bioinformatisch errechnet, welche Neo-Epitope sich für eine Impfbehandlung eignen. Besonders wird darauf geachtet, welche Epitope an der Oberfläche von Tumorzellen im Kontext von HLA den T-Zellen präsentiert werden. Die genetische Information wird dann in NRA umgearbeitet und analog der COVID Vakzine in Liposomen verpackt und individuell für den Patienten zur Verfügung gestellt. Dieser Prozess dauert etwa 6 – 9 Wochen. Daraus ergibt sich auch eine Verzögerung bei der Behandlung der Patienten im Rahmen dieser Studie. Alle Patienten beginnen zunächst mit der Immuntherapie mit Pembrolizumab. Die Patienten, die den Impfstoff erhalten sollen, werden dann nach 6 - 12 Wochen zusätzlich mit den individuell für sie hergestellten RNA-Vakzine behandelt. Die Ergebnisse sind sehr interessant. Die zusätzliche Therapie mit den Vakzinen führt zu einem deutlich verbesserten Rezidiv freien Intervall und auch zu einem verbesserten fernmetastasenfreien Intervall. Diese positiven Signale werden nun in einer prospektiven randomisierten Phase III Studie untersucht.

Im Rahmen der neoadjuvanten Therapie mit Pembrolizumab zeigten Studiendaten, die im Frühjahr 2023 im New England Journal of Medicine publiziert wurden, dass der neoadjuvante Ansatz im Vergleich zum adjuvanten Ansatz das Ergebnis um ca. 30% verbessern kann. Neu wurden jetzt die pathologischen Ergebnisse vorgestellt. Sie zeigten eine sehr hohe komplette Remissionsrate der Pathologie des Index-Lymphknotens. Beim Aderhautmelanom wurden erstmals Ergebnisse zu einer kombinierten, zielgerichteten Behandlung vorgestellt. Dabei wird ein Inhibitor von PKC eingesetzt, in Kombination mit einem Inhibitor von MET. Dieser Therapieansatz führte bei den meisten behandelten Patienten unabhängig von der Vorbehandlung mit Tebentafusp zu einem Rückgang der Tumormanifestationen. Für Aderhautmelanome gab es bis jetzt keine vergleichbaren Ergebnisse. Allerdings ist die Behandlung mit Nebenwirkungen verbunden. Dieses vielversprechende Signal wird ebenfalls nun in einer prospektiven randomisierten Studie mit der Immuntherapie verglichen. Wir freuen uns, diese Studie auch in der Schweiz durchführen zu können.

Daneben wurden zwei Studien zur Behandlung von fortgeschrittenen Melanom Patienten mit Hirnmetastasen untersucht. Eine Studie beschäftigt sich mit nodulären Manifestationen, die andere mit leptomeningealem Befall. In beiden Studien wurde ein weit fortgeschrittenes vorbehandeltes Behandlungskollektiv eingeschlossen. Die Ergebnisse zeigen bescheidene Fortschritte, die auf jeden Fall weiterentwickelt werden müssen.

? Welche Resultate/Erkenntnisse haben Sie überrascht? Positiv oder negativ?

Sehr positiv überrascht war ich von den deutlichen Signalen bei der Kombination Pembrolizumab mit individualisierten neoantigenen Therapien (RNA Vakzine). Im Vergleich zu der Standardtherapie Pembrolizumab sind diese doch sehr eindrucksvoll. Insbesondere beeindruckt mich, dass der Nutzen von der Kombinationsbehandlung mit längerer Nachbeobachtungszeit insbesondere für das fernmetastasen freie Überleben zunimmt. Beeindruckend waren auch die Ergebnisse des PKC-Inhibitors Darovasertib in Kombination mit dem MET-Inhibitor Crizotinib. So deutliche Waterfallplots habe ich für die Behandlung des metastasierten Aderhautmelanoms noch nie gesehen.

? Welche Erkenntnisse haben für Ihre tägliche Praxis eine grosse Bedeutung?

Als direkte Konsequenz der vorgestellten Daten müssen wir am Unispital Zürich die regelmässige Messung von zirkulierender Tumor-DNA etablieren. Die höchste Priorität hat dabei der Einsatz dieser Methode bei Patienten mit metastasierendem Aderhautmelanom, die mit Tebentafusp behandelt werden.

Eine weitere Herausforderung in der täglichen Praxis ist die Einführung der neoadjuvanten Therapie. Hier brauchen wir standardisierte Abläufe für die Kostengutsprache bei den Krankenkassen. Es ist wichtig, dass bei der Operation das richtige Tumorgewebe entfernt wird. Ausserdem besteht grosser Handlungsbedarf bei der Ausbildung der Pathologen, die am Schluss das resezierte Tumorgewebe beurteilen müssen und die Art der Remission histologisch bewerten müssen.

? Welches sind Bereiche mit noch grösstem Forschungsbedarf?

Bereiche mit einem grossen Forschungsbedarf sind im adjuvanten Bereich Biomarker die, die Patienten mit geringem Risiko identifizieren können. Im Rahmen der adjuvanten Behandlung werden viele Patienten Medikamenten mit möglichen Langzeitnebenwirkungen exponiert die diese Behandlung gar nicht brauchen. Hier wären Biomarker äusserst hilfreich.

Ein weiterer Forschungsbereich ist und bleibt das Aderhautmelanom. Wir sehen hier die ersten Fortschritte. Aber leider müssen wir festhalten, dass das Aderhautmelanom mit Fernmetastasen heute noch zu den nicht heilbaren Melanomerkkrankungen zählt.

Ebenso ist der Forschungsbereich der Behandlung von Hirnmetastasen an der Grenze zur Palliativmedizin ein weiterer Punkt. Hier besteht grosser Forschungsbedarf. Massnahmen, die die Lebensqualität beeinträchtigen, wie zum Beispiel auch die Ganzhirnbestrahlung sollten wenn möglich unterbleiben. Neue Therapieansätze müssen zumindest den Verlauf verlangsamen, sollen aber auch die Symptomatik der Hirnmetastasen verbessern.

? Gibt es Fortschritte bei der Identifizierung von Biomarkern, die in der Zukunft prognostisch und prädiktiv verwendet werden können?

Ja, es gibt inzwischen sehr wichtige Biomarker. Insbesondere zeigt sich bei der Behandlung des Aderhautmelanoms vor allem Medikament Tebentafusp, dass die gängigen bildgebenden Untersuchungen nicht in der Lage sind den Nutzen der Behandlung klar zu definieren. Im Gegensatz dazu ist die zirkulierende Tumor-DNA hier ein sehr gutes Korrelat für den Therapieerfolg. Aus meiner Sicht ist im Rahmen dieser Erkrankung die zirkulierende Tumor-DNA dringend einzusetzen.

? Welche Rolle spielen Liquid Biopsies und ctDNA in ihrem Bereich?

Im Bereich des Melanoms wurden bei vielen Studien Biopsien und zirkulierende Tumor-DNA untersucht. Das Interesse ist riesig. Direkt relevant ist es beim Aderhautmelanom, siehe Punkt 5. Interessante Ergebnisse ergeben sich auch für die adjuvante Behandlung und das Therapieansprechen. Hier muss die Forschungsaktivität intensiviert werden. Auch in der Schweiz haben wir glücklicherweise Biotechunternehmen wie Onco-bit, die sich intensiv mit diesem Thema befassen.

? Wie sehen Sie die Schweiz als Forschungsplatz am ESMO repräsentiert? (Bitte erwähnen sie hier auch Projekte, die aus ihrer Umgebung präsentiert wurden)

Die Schweiz ist ein sehr gut ausgerüsteter Forschungsplatz mit extrem hoher Qualität und Kompetenz. Auf der anderen Seite ist die kleine Schweiz im Vergleich zu vielen grossen Nachbarn für viele forschende Pharmaunternehmen wenig interessant. Die Schweizer Gemeinschaft der Krebsforscher sollte sich hier organisieren und intensiv die momentan in der Schweiz laufenden klinischen Studien rekrutieren.

Nur so kann die klinische Forschung in der Schweiz erhalten, beziehungsweise ausgebaut werden. Leider ist die kantonale Strukturierung in diesem Zusammenhang nicht förderlich

▼ Eleonore E. Droux



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.¹ Fulvestrant ist im Unterschied zu Tamoxifen ein reiner Östrogenantagonist. Agonistische Effekte sind bisher nicht bekannt.

Fulvestrant zeigt keine Kreuzresistenz gegenüber zuvor eingesetzten Hormontherapien.²

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.

¹ Fulvestrant for advanced breast cancer. Med Letter 2002, 44, 65–66.

² 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 (SafetyGlide™) 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, humaner epidermaler 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 Gesässchälfte (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.swissmedinfo.ch. **KI:** 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 dorsoglutealen 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 Alkoholismus, 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 Hitzewallungen, Übelkeit und Reaktionen an der Injektionsstelle, die normalerweise leichter Art sind. Hypersensitivitätsreaktionen, Nausea, Erhöhung der Leberenzyme (mehrheitlich <2× obere Grenze des Normbereiches), Rash, Schmerzen des Muskel-Skelett-Systems, Reaktionen an der Injektionsstelle, urogenitale Infektionen, reduzierte Thrombozytenzahl, Urtikaria, Angioödem, Anorexie, Kopfschmerz, Schwindel, tiefe Venenthrombose, Dyspepsie, Erbrechen, Diarrhoe, Bilirubinerrhöhung, Pruritus, Arthritis, vaginale Blutungen, Müdigkeit, Fieber, Schmerzen, periphere Neuropathie, Ischialgie. **P:** Blister mit Fertigspritzen aus Glas mit SafeGlide™ zu 250 mg/5 ml, Packung mit 2 Fertigspritzen. **AK: B. ZI:** Xiromed SA, Cham. **Stand Info:** Mai 2021. Ausführliche Informationen siehe www.swissmedinfo.ch

Interview

Im Gespräch mit Dr. med. Thibaud Koessler



? What were your highlights at this year's ESMO?

This year ESMO has been particularly exciting for upper GI cancers with several positive trials. Keynote 811 comparing FP or CAPOX trastuzumab too FP or CAPOX trastuzumab and pembrolizumab in HER-2 overexpressed advanced or metastatic gastric cancer is the highlight of the year. Adding pembrolizumab is associated with an increase in overall response rate (ORR) from 60 to 73%, improve PFS in PD-L1 >1 from 7.3months to 10.9 months and increase overall survival from 15.7 months to 20 months.

? Which results/findings surprised you, positively or negatively?

Two trials - Keynote-585 and MATTHERHORN studying the impact of adding anti-PD1 (pembrolizumab or durvalumab) to peri-operative chemotherapy in localised gastric cancer have been presented. Both trials are showing improvement in pathological complete response : from 2.4% to 13% (Keynote-585) and 7% to 19% (MATTHERHORN). Unfortunately these early results did not translate in an improvement of event free survival or overall survival in Keynote-585, while survival results have not been presented for MATTHERHORN it will be surprising if they were significant.

? What findings hold significant implications for your daily practice?

On top of the positive results showed in Keynote-811 that are changing our practice, we

have confirmation of the positive impact of Zolbetuximab (anti-Claudine18.2 antibody) in advanced or metastatic gastric cancer in two trials GLOW and SPOTLIGHT. Lastly the french have presented a phase III randomised trial comparing FLOT to FOLFOX in advanced or metastatic gastric cancer - PRODIGE 51 - GASTFOX showing improved ORR (57.5% versus 66.2%), PFS (5.9 months versus 7.7 months) and OS (12.6months versus 15.1 months). This last result will apply to CPS < 5 patients as those with CPS > 5 are eligible for nivolumab.

? What areas do you believe require further research the most?

Although we are happy to see the field moving for our patients with upper GI cancers, the incrementations are rather small with a median OS barely exciding 1 year. This is due to the fact that trials are not using biomarker selected population. KEYNOTE-585 is the perfect example of a trial which could have change our practice but because the design did not include molecular selection the trial is negative.

? How do you view Switzerland's representation as a research hub at ESMO?

Soon Switzerland through SAKK will participate to the DANTE trial which like KEYNOTE-585 and MATTHERHORN will explore the impact of atezolizumab added to FLOT in localised gastric cancer. At the opposite of the other two trials patients included in DANTE will be molecularly selected which may bring hope for a positive result.

▼ Eleonore E. Droux

NSCLC

Ami-Chemo und Ami-Laz-Chemo verbesserten PFS, ORR und intrakranielles PFS - könnten einen neuen Behandlungsstandard darstellen

Amivantamab (ami), ein EGFR-MET-bispezifischer Antikörper mit immunzellkontrollierender Wirkung, plus Carboplatin-Pemetrexed (Chemo) mit und ohne Lazertinib (laz), ein EGFR-TKI der 3. Generation mit ZNS-Penetranz, haben laut den Studienautoren in Phase-1-Studien eine antitumorale Wirkung gezeigt. MARIPOSA-2 (NCT04988295) untersuchte diese Kombinationen bei EGFR-mutiertem (Ex19del oder L858R) fortgeschrittenem NSCLC nach Krankheitsprogression unter Osimertinib (osi) N=657). Im Verlauf der Studie erforderten hämatologische Toxizitäten im ami-laz-chemo-Arm eine Änderung des Therapieschemas, so dass ami-laz-chemo nach Beendigung der Carboplatin-Therapie eingesetzt wurde.

Behandlungsergebnisse

- Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 8,7 Monaten war das PFS unter ami-Chemo (HR, 0,48; 95% KI, 0,36-0,64) und ami-laz-Chemo (HR, 0,44; 95% KI, 0,35-0,56) im Vergleich zur Chemotherapie signifikant verbessert (medianes PFS, 6,3 bzw. 8,3 vs. 4,2 Monate; P<0,001 für beide).
- Die ORR betrug 64% für ami-Chemo und 63% für ami-Laz-Chemo vs. 36% für Chemo (P<0,001 für beide).
- Das vorläufige OS war unausgereift: HR von 0,77 (95% KI, 0,49-1,21) für ami-chemo vs. Chemo und HR von 0,96 (95% KI, 0,67-1,35) für ami-laz-chemo vs. Chemo.
- Das mediane intrakranielle PFS betrug 12,5 Monate für ami-Chemo und 12,8 Monate für ami-laz-Chemo vs. 8,3 Monate für Chemo (HR, 0,55 und 0,58; P=0,001 bzw. P<0,001).

Verträglichkeit

- Die Auswirkungen des Wechsels von Ami-laz-Chemo auf die Sicherheit und Wirksamkeit erfordern eine längere Nachbeobachtung.

Fazit

Ami-chemo und ami-laz-chemo verbesserten laut den Studienautoren das PFS, die ORR und das intrakranielle PFS im Vergleich zur Chemotherapie beim EGFR-mutierten fortgeschrittenen NSCLC nach Progression unter osi und könnten einen neuen Behandlungsstandard darstellen.

▼TF

LBA15 - Amivantamab Plus Chemotherapy (With or Without Lazertinib) vs Chemotherapy in EGFR-mutated Advanced NSCLC After Progression on Osimertinib: MARIPOSA-2, a Phase 3, Global, Randomized, Controlled Trial

NSCLC

Dato-DXd bei stark vorbehandelten Patienten mit NSCLC mit AGAs: Ermutigende Antitumoraktivität und klinisch bedeutsame und dauerhafte Reaktion

Dato-DXd ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das aus einem gegen TROP2 gerichteten monoklonalen Antikörper besteht. Die Autoren berichten über primäre Ergebnisse der globalen, offenen Phase-2-Studie TROPION-Lung05 (NCT04484142), in der Dato-DXd bei Patienten mit einem/m NSCLC mit AGAs, die unter oder nach ≥1 AGA-spezifischer Therapie und PBC fortschreiten, untersucht wurde.

Studienanlage

- Dato-DXd 6 mg/kg wurde alle 21 Tage an Patienten mit einem/m NSCLC, ECOG-Status 0 oder 1 und ≥1 dokumentierter AGA in EGFR, ALK, ROS1, NTRK, BRAF, MET-Exon-14-Skipping oder RET verabreicht.

Behandlungsergebnisse

- Insgesamt 137 Patienten erhielten ≥ 1 Dosis und hatten ein Durchschnittsalter von 61,0 Jahren; 71,5 % hatten ≥3 vorherige Therapielinien wegen a/m NSCLC; 56,9 % hatten EGFR-Mutationen.
- Es brachen 85,4 % die Therapie ab, 63,5 % hatten eine Krankheitsprogression und 49,6 % starben.
- Die mittlere Studiendauer des Patienten betrug 15,2 Monate;
- Die Corr betrug 35,8 %, die DCR 78,8 % und die mittlere DOR 7,0 Monate.
- Eine ähnliche Reaktion wurde bei Patienten mit EGFR-Mutationen beobachtet.

Verträglichkeit

- Die häufigsten TEAE vom Grad ≥3 waren Stomatitis (9,5 %), Anämie (5,8 %) und erhöhte Amylase (5,8 %).
- Das Sicherheitsprofil war beherrschbar und entsprach der zuvor mit Dato-DXd beobachteten Sicherheit.

Fazit

Dato-DXd zeigte laut den Studienautoren bei stark vorbehandelten Patienten mit NSCLC mit AGAs eine ermutigende Antitumoraktivität mit einer klinisch bedeutsamen und dauerhaften Reaktion. Diese Daten unterstützen die Einbeziehung von Patienten mit AGAs in die TROPION-Lung01-Studie (NCT04656652).

▼TF

1314MO - TROPION-Lung05: Datopotamab deruxetecan (Dato-DXd) in previously treated non-small cell lung cancer (NSCLC) with actionable genomic alterations (AGAs)

Nierenzellkarzinom

Ergebnisse unterstützen Kombination von HIF-2 α -Inhibitors mit VEGFR-TKI als potenzielle Behandlungsoption für fortgeschrittene ccRCC

Erste Ergebnisse der Phase-2-Studie LITESPARK-003 (NCT03634540) zeigten eine vielversprechende antitumorale Aktivität von Belzutifan plus Cabozantinib als Erstlini- en- (Kohorte 1) und Folgebehandlung (Kohorte 2) bei Patienten mit fortgeschrittenem ccRCC. Die Autoren präsentieren aktualisierte Ergebnisse der Kohorten 1 und 2.

Studiendesign

- In Frage kamen Patienten mit fortgeschrittenem ccRCC und ECOG-PS 0 oder 1.
- Kohorte 1 (N=50) umfasste Patienten ohne vorherige systemische Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms.
- Kohorte 2 (N=52) umfasste Patienten, die zuvor eine Immuntherapie und ≤ 2 systemische Therapien für fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom erhalten hatten.
- Alle Patienten erhielten einmal täglich oral 120 mg Belzutifan und 60 mg Cabozantinib.

Behandlungsergebnisse

- Die mediane DOR betrug 28,6 Monate (Bereich, 1,9+ bis 35,8) in Kohorte 1 und 31,5 Monate (Bereich, 4,2+ bis 36,8) in Kohorte 2.
- Bei etwa 57% der Responder in Kohorte 1 und 51% in Kohorte 2 hielt das Ansprechen

≥ 24 Monate an.

- Das mediane PFS betrug 30,3 Monate (95 % KI, 16-nicht erreicht [NR]) in Kohorte 1 und 13,8 Monate (95 % KI, 9-19) in Kohorte 2.
- Das mediane OS betrug NR (95 % KI, NR-NR) in Kohorte 1 und 26,7 Monate (95 % KI, 20-41) in Kohorte 2.

Verträglichkeit

- Insgesamt traten bei 23 (46 %) der Patienten in Kohorte 1 und 33 (63 %) in Kohorte 2 therapiebedingte Nebenwirkungen (TRAE) vom Grad 3-5 auf.

Fazit

In dieser aktualisierten Analyse von LITESPARK-003 zeigte Belzutifan plus Cabozantinib eine anhaltende antitumorale Aktivität und ein Sicherheitsprofil, das mit früheren Beobachtungen übereinstimmt. Diese Ergebnisse unterstützen laut den Studienautoren die Kombination eines HIF-2 α -Inhibitors mit einem VEGFR-TKI als potenzielle Behandlungsoption für fortgeschrittene ccRCC sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinientherapie.

► TF

LBA87 - Phase 2 LITESPARK-003 Study of Belzutifan in Combination With Cabozantinib for Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC)

LIFE
CHANGING

- ✔ Only CDK4/6 inhibitor with statistical significant Overall Survival proven across all 3 Phase-III trials¹
- ✔ Statistical significant Overall Survival independent of menopausal state and combination partner²⁻⁴

- ✔ Favorable Quality of Life profile⁵
- ✔ The only once-daily CDK4/6 inhibitor taken with or without food⁶⁻⁸
- ✔ Simple dose modification without compromising efficacy^{6,9}

More information >

References: 1. Nabieva N, Fasching PA. Endocrine Treatment for Breast Cancer Patients Revisited—History, Standard of Care, and Possibilities of Improvement. *Cancers* (Basel). 2021;13(22):5643. 2. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(10):942–950. 3. Lu YS, Im SA, Colleoni M, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. *Clin Cancer Res*. 2022;28(5):851–859. 4. Siamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. *Ann Oncol*. 2021;32(8):1015–1024. 5. Rugo HS, et al. Quality of life with ribociclib versus abemaciclib as first-line treatment of HR+/HER2- advanced breast cancer: a matching-adjusted indirect comparison. *Ther Adv Med Oncol*. 2023;15:17588359231152843. 6. KISQALI® Summary of Product Characteristics. Updated December 2022. www.swissmedicinfo.ch 7. Ibrance® Summary of Product Characteristics. Updated May 2023. www.swissmedicinfo.ch 8. Verzenio® Summary of Product Characteristics. Updated September 2022. www.swissmedicinfo.ch 9. Hart LL, et al. Impact of ribociclib (RIB) dose modifications (mod) on overall survival (OS) in patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) in MONALEESA(ML)-2. Presented at ASCO 2022, American Society of Clinical Oncology, Chicago, USA, 4–8 June 2022.

Novartis will provide the listed references upon request.

KISQALI® C: Film-coated tablets containing 200 mg ribociclib **I:** KISQALI is indicated for the treatment of adults 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 therapy or fulvestrant as initial endocrine therapy or following prior endocrine therapy in postmenopausal women or in men. In pre- or perimenopausal women or in men the endocrine therapy should be combined with a luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist. **D:** The recommended dose of KISQALI is 600 mg (3 x 200 mg film-coated tablets) taken orally, once daily for 21 consecutive days followed by 7 days off treatment, resulting in a complete cycle of 28 days. When KISQALI is administered in combination with letrozole, the recommended dose of letrozole is 2.5 mg, taken once daily throughout the 28 day cycle. When KISQALI is administered in combination with fulvestrant, the recommended dose of fulvestrant is 500 mg administered intramuscularly on days 1, 15 and 29 and once monthly thereafter. In pre- or perimenopausal women or in men an LHRH agonist should also be administered in accordance with local clinical practice when KISQALI is combined with an endocrine therapy. When selecting therapy for men, it should be borne in mind that the evidence for ribociclib-based therapy of (locally) advanced or metastatic HR-positive, HER2-negative breast cancer in men is limited. For example, no data are available for comparison with palliative tamoxifen therapy. For dose adjustments refer to www.swissmedicinfo.ch. **CI:** KISQALI is contraindicated in patients with hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **WP:** Neutropenia ADR: complete blood count before and during treatment. Dose interruption or reduction may be required. Hepatobiliary toxicity ADR: Liver function tests before and during treatment. Dose interruption or reduction may be required. QT interval prolongation ADR: ECG and monitoring of serum electrolytes before and during treatment. KISQALI is not recommended for use in combination with tamoxifen. Dose interruption or reduction may be required. Reproductive toxicity risk: contraception before, during, and after treatment. Severe skin reactions (TEN): If signs and symptoms appear that are suggestive of severe skin reactions, KISQALI must be immediately and permanently discontinued. Interstitial lung disease (ILD)/pneumonitis: Patients must be monitored for pulmonary symptoms indicative of ILD/pneumonitis. Treatment should be permanently discontinued, and then KISQALI can be resumed at the next lower dose level. Caution is required in case of co-administration of ribociclib with sensitive CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index. Caution is required in patients with severe renal impairment. Patients who are allergic to peanuts or soya must not take KISQALI. For further details refer to www.swissmedicinfo.ch. **IA:** Strong CYP3A4 inhibitor (e.g. clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir, ritonavir, posaconazole, verapamil, voriconazole, grapefruits, grapefruit juice); strong CYP3A4 inducer (e.g. phenytoin, rifampicin, carbamazepine, St. John's Wort); CYP3A4 substrates with a narrow therapeutic index (e.g. midazolam, alfentanil, ciclosporin, diltiazem, ergotamine, everolimus, fentanyl, sirolimus, tacrolimus); CYP1A2 substrate (caffeine); transporters P-gp, OAT1/3, OATP1B1/B3, OCT1, MATE2K, BCRP, OCT2, MATE1, human BSEP; medicinal products with potential to prolong the QT interval (e.g. chloroquine, halofantrine, clarithromycin, ciprofloxacin, levofloxacin, azithromycin, haloperidol, methadone, moxifloxacin, ondansetron, antiarrhythmics (e.g. amiodarone, sotalol)). For further details refer to www.swissmedicinfo.ch. **AE:** Very common: infections, neutropenia, leukopenia, anaemia, lymphopenia, decreased appetite, headache, dizziness, dyspnoea, cough, back pain, nausea, diarrhoea, vomiting, constipation, abdominal pain, stomatitis, dyspepsia, abnormal liver function tests, alopecia, skin rash, pruritus, fatigue, peripheral oedema, asthenia, pyrexia. **Common:** thrombocytopenia, febrile neutropenia, increased lacrimation, dry eye, hypocalcaemia, hypokalaemia, hypophosphataemia, vertigo, syncope, prolonged electrocardiogram QT interval, ILD/pneumonitis, dysgeusia, hepatotoxicity, erythema, dry skin, vitiligo, increased blood creatinine, dry mouth, oropharyngeal pain. **Frequency not known:** Toxic epidermal necrolysis. For further details refer to www.swissmedicinfo.ch. **P:** Film-coated tablets containing 200 mg ribociclib. Packs of 21, 42 or 63 tablets. Category A. For further information, please consult www.swissmedicinfo.ch. **Information last revised: December 2022 V11.** Novartis Pharma Schweiz AG, Risch; Address: Suurstoffli 14, 6343 Rotkreuz, phone: 041 763 71 11

RIB + ET: OS/QoL-Daten

ESMO 2023: Weitere Unterstützung für Ribociclib bei prä-/perimenopausalen Patientinnen bei aggressivem HR+/HER2-ABC

Eine am ESMO 23 gezeigte explorative Analyse unterstützt, dass RIB + ET als valide Erstlinientherapieoption für prä-/perimenopausale Patientinnen mit klinisch aggressivem HR+/HER2-ABC, einschliesslich solcher mit viszeraler Krise (gemäss ABC3 Richtlinien), in Betracht gezogen werden könnte.

Die Primäranalyse der RIGHT Choice Studie (NCT03839823) zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil des medianen progressionsfreien Überlebens (mPFS) von fast einem Jahr mehr mit der Erstlinientherapie RIB + ET vs. Combo-CT (HR, 0,54; P1/4,0007; N=222) bei Patientinnen mit aggressivem HR+/HER2- ABC (1). Da eine viszerale Krise eine schnellere, wirksame Behandlung benötigt, wurde eine Subgruppenanalyse nach viszeralem Krisenstatus durchgeführt (2). Die Beurteilung der viszeralen Krise basierte auf der Einschätzung des Arztes und folgte den damals verfügbaren ABC-3-Richtlinien (2). Prä-/Perimenopausale Patientinnen (N=222) wurden ohne vorherige systemische Therapie mit aggressivem HR+/HER2- ABC im Verhältnis 1:1 auf RIB + Letrozol/Anastrozol + Goserelin oder eine vom Arzt gewählte Combo-CT randomisiert. Insgesamt wurden 116 (RIB + ET, n1/461; CT, n1/455) bzw. 106 (RIB + ET, n1/451; CT, n1/455) Patientinnen mit bzw. ohne viszerale Krise aufgenommen.

Während die Gesamtansprechrate (ORR) bei diesen Patientinnen numerisch zugunsten von RIB + ET ausfiel, waren die Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) und die Rate des klinischen Nutzens (CBR) in beiden Behandlungsarmen ähnlich.

Neue explorative Analyse unterstützt RIB + ET als valide Erstlinientherapieoption für prä-/perimenopausale Patientinnen mit klinisch aggressivem HR+/HER2-ABC (2)

RIB + ET war in beiden Gruppen mit geringeren Raten symptomatischer unerwünschter Ereignisse assoziiert als Combo-CT. Diese Zwischenergebnisse basieren auf dem Datenschnitt vom 12. April 2022; hier nun folgen die **endgültigen** Ergebnisse, die am ESMO 2023 präsentiert wurden (2):

PFS bei Patienten mit und ohne viszerale Krise

- Bei Patienten mit viszeraler Krise war das mPFS in beiden Behandlungsarmen ähnlich (13,2 vs. 15,4 Mt.)
- Bei Patienten ohne viszerale Krise zeigte RIB + ET im Vergleich zu Combo-CT eine 58%ige relative Risikoreduktion für Krankheitsprogression oder Tod (24,0 vs. 12,8 Mt. HR 0,42, 95% KI 0,25-0,70)).

TTR, ORR und CBR bei Patienten mit und ohne viszerale Krise

- Bei Patienten mit viszeraler Krise war die TTR in beiden Armen ähnlich (4,7 vs. 4,5 Mt.), während bei Patienten ohne viszerale Krise die TTR mit RIB + ET länger war als mit Combo-CT (6,4 vs. 2,9 Mt. HR 0,59 95% KI 0,37-0,95).
- Bei Patienten mit viszeraler Krise war die ORR mit RIB + ET numerisch höher als mit Combo-CT (71,9% vs. 61,2%), während die CBR in beiden Behandlungsarmen ähnlich war (77,2% vs. 75,5%).
- Bei Patienten ohne viszerale Krise war die ORR in beiden Behandlungsarmen ähnlich (60,0% vs. 62,3%), während die CBR mit RIB + ET höher war als mit Combo-CT (85,5% vs. 73,8%).

Sicherheit bei Patienten mit und ohne viszerale Krise

- Unabhängig davon, ob eine viszerale Krise auftrat oder nicht, wurden bei den Patientinnen im RIB + ET-Arm keine neuen Sicherheitssignale im Vergleich zu den zuvor berichteten Ergebnissen beobachtet.
- Unerwünschte Ereignisse (AEs), die bei der Kombi-CT in beiden Untergruppen beobachtet wurden, stimmten ebenfalls mit dem historischen AE-Profil der Kombi-CT überein.
- In beiden Untergruppen wurden höhere Raten symptomatischer UAW (einschliesslich Übelkeit, Erbrechen, palmar-plantare Erythrodysesthesie, Müdigkeit und Diarrhö) bei Patientinnen beobachtet, die Kombi-CT im Vergleich zu RIB + ET erhielten.

Erstlinientherapie mit RIB + ET mit einer besseren Lebensqualität assoziiert

Da Daten zur Lebensqualität Aufschluss über den tatsächlichen Nutzen der Behandlung geben und die Wahl und Dauer der Therapie beeinflussen, wurde eine Lebensqualitätsanalyse bei RIGHT Choice durchgeführt, die ebenfalls am ESMO 23 vorgestellt wurde (3). Der zusammengesetzte Endpunkt der medianen Zeit bis zur Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands (mTTD, d.h. Zeit von der Randomisierung bis entweder (a) zum ersten Auftreten einer $\geq 10\%$ igen Verschlechterung der FACT B-Werte ohne spätere Verbesserung oder (b) Zeit zum Abbruchdatum (aufgrund von fortschreitender Krankheit, Tod oder unerwünschten Ereignissen) verzögerte sich bei RIB + ET (N1/4111) im Vergleich zu Combo-CT (N1/496; 16,8 vs. 10,6 Monate; HR, 0,63;). Die mTTD in den Subdomänen Übelkeit (18,4 vs. 10,4 Monate; HR, 0,56) und Schmerzen (13,0 vs. 10,4 Monate; HR, 0,70) war bei Patientinnen mit RIB + ET im Vergleich zur Combo-CT ebenfalls verzögert. Es zeigte sich ein numerischer Trend in der Veränderung der FACT-B-Scores während der Behandlung zugunsten von RIB + ET im Vergleich zur Combo-CT.

Fazit

Die Subgruppenanalyse von Patientinnen mit klinisch aggressivem HR+/HER2- ABC aus der RIGHT Choice Studie zeigt ein ähnliches PFS mit RIB + ET vs. Combo-CT (Hazard Ratio, 0,95; 95% CI, 0,57-1,58) bei Patientinnen mit einer vom Prüfarzt festgestellten viszeralen Krise. Bei Patientinnen mit viszeraler Krise wurde eine ähnliche TTR bei der Behandlung mit RIB + ET im Vergleich zur Combo-CT beobachtet. Bei Patientinnen mit klinisch aggressiver Erkrankung, die sich ohne viszerale Krise vorstellten, wurde ein klinisch signifikanter PFS-Vorteil mit RIB + ET beobachtet (Hazard Ratio, 0,42; 95% CI, 0,25-0,70), zusammen mit einer ähnlichen ORR, aber einer längeren TTR als mit Combo-CT.

Diese explorative Analyse unterstützt, dass RIB + ET als valide Erstlinientherapieoption für prämenopausale Patientinnen mit klinisch aggressivem HR+/HER2-ABC, einschliesslich solcher mit viszeraler Krise, in Betracht gezogen werden könnte.

Die Analyse deutet zudem darauf hin, dass die Erstlinientherapie mit RIB + ET bei Patientinnen mit aggressivem HR+/HER2- ABC mit einer besseren Lebensqualität assoziiert ist als die Combo-CT was den Einsatz von RIB + ET in dieser Patientinnenpopulation ebenfalls unterstützt.

Diese Schlussfolgerungen werden auch durch die AGO-Leitlinien «Adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen» der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Kommission Mamma gestützt, die Ribociclib als einzigen CDK4/6-Inhibitor nun auch mit Doppelplus bei prämenopausalen Frauen mit Hormonrezeptor-positivem/HER2-negativem (HR+/HER2-) metastasiertem Mammakarzinom in Kombination mit einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor (NSAI) empfiehlt (4). In den randomisierten und kontrollierten Phase-3-Studien zeigten Aromatasehemmer bez. Fulvestrant + Ribociclib einen OS-Vorteil in der Erstlinienbehandlung (vgl. hierzu auch die nachstehende Tabelle zu den OS-Ergebnissen der Studien MONALEESA 2, 3 und 7). Dies schlägt sich in den NCCN-Leitlinien nieder, die als bevorzugte Erstlinientherapie für Ribociclib folgende Empfehlung abgeben: Aromatasehemmer + Ribociclib (Kategorie 1), Fulvestrant + Ribociclib (Kategorie 1). Bei der Zweit- und Folgebehandlung kann Fulvestrant mit einem CDK4/6-Hemmer (z.B. Ribociclib) kombiniert werden, wenn der CDK4/6-Hemmer zuvor nicht eingesetzt wurde (Kategorie 1). Auch andere CDK4/6-Hemmer sind gemäss den NCCN Leitlinien einsetzbar (5).

OS-Ergebnisse der Studien MONALEESA-2, -3 und -7

Medianes OS nach 6.6 Jahren: Ribociclib + Letrozol vs. Placebo + Letrozol	MONALEESA-2 (NCT01958021) (6) 63,9 Monate (95% KI, 52,4 bis 71,0) vs. 51,4 Monate (95% KI, 47,2 bis 59,7). Hazard Ratio für Tod: 0,76; 95% KI, 0,63 bis 0,93; two-tailed P=0,008.
Gesamtüberleben nach 42 Monaten: Ribociclib + Fulvestrant vs. Ribociclib + Fulvestrant	MONALEESA-3 (NCT02422615) (7) 57,8% (95% KI, 52,0 bis 63,2) vs. 45,9% (95% KI, 36,9 bis 54,5). Hazard Ratio für Tod: 0,72; 95% KI, 0,57 bis 0,92; p=0,00455)
Gesamtüberleben nach 42 Monaten: ET [Goserelin + NSAI o. Tamoxifen] + Ribociclib vs. ET + Placebo	MONALEESA-7 (NCT02278120) (8) Ribociclib 58,7 Monate Placebo 48,0 Monate [Hazard Ratio = 0,76; 95% KI (CI), 0,61-0,96]. OS nach 48 Monaten: Ribociclib 60%, Placebo 50%

Literatur:

1. Lu et al. 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. SABCs 2022 (Oral GS1-10)
2. H.A. Azim, N.S. El Saghir, Y.S. Yap, et al. First-line ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) vs combination chemotherapy (combo CT) in aggressive HR+/HER2L advanced breast cancer (ABC): A subgroup analysis of patients (pts) with or without visceral crisis from the phase II RIGHT choice study. ESMO 2023, 402P.
3. Y. Eralp, H. Abdel-Razeq, S.A. Im, et al. Quality of life (QOL) analysis from the phase II RIGHT choice study of first-line ribociclib (RIB) + endocrine therapy (ET) vs combination chemotherapy (combo CT) in aggressive HR+/HER2L advanced breast cancer (ABC). ESMO 2023, 456P.
4. die AGO-Leitlinien «Adjuvante endokrine Therapie bei prä- und postmenopausalen Patientinnen» der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Kommission Mamma. <https://www.ago-online.de/leitlinien-empfehlungen/leitlinien-empfehlungen/kommission-mamma>
5. NCCN-Leitlinien Version 4.2023 Invasiver Brustkrebs (NCCN Evidenzblöcke™). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast_blocks.pdf
6. Gabriel N. Hortobagyi, Salomon M. Stemmer, Howard A. Burris, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2022; 386:942-950.
7. Dennis J. Slamon, Patrick Neven, Stephen Chia, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2020; 382:514-524.
8. Yen-Shen Lu, Seock-Ah Im, Marco Colleoni, et al. Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial. Clin Cancer Res. 2022 Mar 1;28(5):851-859.

Novartis stellt die aufgeführten Referenzen auf Anfrage zur Verfügung.

Die Kurzfachinformation zu KISQALI® (Ribociclib) finden Sie auf Seite 14.

NO59860-11/2023

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr. med. Thomas Ferber

Redaktion: lic. phil. Christoph Sulser

Inhaltlich verantwortlich und finanziert von

Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz

© Aertzteverlag medinfo AG, Erlenbach

Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. Dr. med. Markus Jörger



? Ihre Highlights am diesjährigen ESMO?

Patritumab-Dxd (HER3-Dxd): Resultate von HERTHENA-Lung01; RMC-6236 KRAS 'on' inhibitor; Xaluritamig (STE-AP1 - TCE) beim ProstataCA

? Welche Resultate/Erkenntnisse haben Sie überrascht? Positiv oder negativ?

Der Vorteil von DatoDxd gegenüber Docetaxel (Tropion-Lung01) war leicht enttäuschend.

? Welche Erkenntnisse haben für Ihre tägliche Praxis eine grosse Bedeutung?

EV/Pembro als neuer first-line Standard beim fortgeschrittenen UrothelCA.

? Welches sind Bereiche mit noch grösstem Forschungsbedarf?

IO-cold Tumoren, vor allem PDAC, Grossteil der BTC, CRC.

? Wie sehen Sie die Schweiz als Forschungsplatz am ESMO repräsentiert?

Selektiver IL2-Rbeta/gamma Agonist ANV419 (Calvo et al.), SAKK-ORIGIN Resultate (Curioni), ENIGMA (Tinostamustin/Nivolumab) beim Melanom.

▼Eleonore E. Droux

Karzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs:

Klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung der pCR

Die globale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie MATTERHORN (NCT04592913) untersucht laut den Studienautoren die perioperative Behandlung mit Durvalumab (D) und FLOT bei Patienten mit resektablem GC/GEJC. Es werden die Ergebnisse einer vorab geplanten Interimsanalyse (IA) berichtet.

Studiendesign

- Patienten mit resektablem (>T2 N0-3 M0/T0-4 N1-3 M0) GC/GEJC wurden 1:1 randomisiert zu D 1500 mg oder P alle 4 Wochen (Q4W) an Tag 1 plus FLOT Q2W an Tag 1 und 15 für 4 Zyklen (2 Dosen D oder P und 4 Dosen FLOT prä- und postoperativ), gefolgt von D 1500 mg oder P an Tag 1 Q4W für weitere 10 Zyklen.

Baseline

- 474 Patienten wurden in jeden Behandlungsarm randomisiert.
- Die Mehrheit der Patienten hatte GC (68%), cT3 (66%; cT4, 25%) und cLN+ (70%).

Behandlungsergebnisse

- Eine statistisch signifikante Verbesserung der pCR wurde bei Zugabe von D zu FLOT im Vergleich zu P beobachtet (19% vs. 7%; Δ 12%; Odds Ratio [OR], 3,08; $p < 0,00001$; vgl. Tabelle im Originalabstract).
- Die kombinierte pCR/fast complete pathological response (pnCR) betrug 27% bei D vs. 14% bei P.
- Die Operationsrate und die R0-Resektionsrate (bei Patienten, die operiert wurden) waren ähnlich bei D (87% bzw. 86%) vs. P (84% bzw. 86%).
- Beim Downstaging hatte D einen Vorteil gegenüber P (pT0, 21% gegenüber 10%; pN0, 47% gegenüber 33%; nach zentraler Auswertung).
- Die mediane D- und P-Exposition war ähnlich. Die Raten unerwünschter Ereignisse waren in beiden Gruppen ähnlich

Fazit

Die Hinzunahme von D zur perioperativen FLOT-Therapie zeigte laut den Studienautoren eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung der pCR bei resektablen GC/GEJC mit einem tolerierbaren Sicherheitsprofil. Die MATTERHORN-Studie zum primären Endpunkt des ereignisfreien Überlebens ist noch nicht abgeschlossen.

▼TF

LBA73 - Pathological complete response (pCR) to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): interim results of the global, Phase 3 MATTERHORN study



Prostatakarzinom

Enza-Monotherapie: Klinisch signifikante Verzögerung der Zeit bis zur Fernmetastasierung, der symptomatischen Progression und bis zum ersten symptomatischen skelettalen Ereignis

Die primäre Analyse der EMBARK-Studie zeigte laut den Studienautoren, dass das metastasenfremie Überleben nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60,7 Monaten für Enza + Leuprolidacetat und Enza Monotherapie klinisch signifikant und statistisch signifikant überlegen gegenüber Placebo + LA war. Weitere nicht signifikante sekundäre Wirksamkeitsendpunkte der Enza-Monotherapie im Vergleich zu Placebo + LA werden von den Autoren dargestellt.

Studiendesign

- EMBARK (NCT02319837) ist eine Phase-3-Studie an Patienten (N=713) mit Hochrisiko-BC.
- Die Patienten wurden randomisiert (1:1) einer Enza-Monotherapie mit 160 mg/Tag (Open-Label) oder Placebo + LA (LA allein) zugeteilt.
- LA 22,5 mg wurde alle 12 Wochen verabreicht.
- Wenn der PSA-Wert in Woche 36 $< 0,2$ ng/ml war, wurde die Behandlung in Woche 37 unterbrochen und wieder aufgenommen, wenn der PSA-Wert bei Patienten mit primärem RP ≥ 2 ng/ml und bei Patienten ohne RP ≥ 5 ng/ml war.

Fazit

- Der Median der Therapiedauer ohne Therapieunterbrechung betrug 45,9 (0,4-88,9) Monate für die Enza-Monotherapie und 35,4 (0,7-85,7) Monate für LA allein.
- Die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen (HR 0,61; 95% KI, 0,41-0,92; $p = 0,0171$), einer symptomatischen Progression (HR 0,62; 95% KI, 0,49-0,79; $p < 0,0001$) und dem ersten symptomatischen Skelett ereignis (HR 0,42; 95% KI, 0,23-0,79; $p = 0,0057$) war unter Enza-Monotherapie günstiger als unter LA allein.
- Die Zeit bis zur Wiederaufnahme einer Hormontherapie nach Absetzen der Therapie sprach für LA allein im Vergleich zur Enza-Monotherapie (HR 1,66; 95% CI, 1,38-1,98; $p < 0,0001$).

▼TF

1777P - Enzalutamide (enza) monotherapy for the treatment (tx) of prostate cancer with high-risk biochemical recurrence (BCR): EMBARK secondary endpoints

NSCLC

Neuer Standard in der Behandlung des resektablen NSCLC im Frühstadium

In der ersten Zwischenanalyse der Phase-3-Studie KEYNOTE-671 bei resektablem NSCLC im Frühstadium (NCT03425643) verbesserte laut den Studienautoren Pembrolizumab (Pembro) + Chemotherapie (Chemo) neoadjuvant, gefolgt von Resektion und Pembro adjuvant, das EFS, die mPR und die pCR signifikant gegenüber der neoadjuvanten Chemotherapie und Resektion allein. Hier die Ergebnisse der zweiten Interimsanalyse von KEYNOTE-671.

Studiendesign

- Patienten mit resektablem NSCLC im Stadium II, IIIA oder IIIB (N2) gemäß AJCC v8 wurden im Verhältnis 1:1 auf Pembro 200 mg (n = 397) oder Placebo (n = 400) Q3W randomisiert.
- Die Patienten sollten neoadjuvant 4 Zyklen Pembro oder Placebo plus Cisplatin-basierte Chemotherapie und adjuvant ≤ 13 Zyklen Pembro oder Placebo erhalten.

Behandlungsergebnisse

- Bei 254 (31,9%) Todesfällen war das OS in der Pembro-Gruppe signifikant verbessert (HR 0,72 [95% CI 0,56-0,93]; $P = 0,00517$).
- Das mediane OS war in der Pembro-Gruppe nicht erreicht (NR) (95% CI NR-NR) vs. 52,4 Monate (95% CI 45,7-NR) in der Placebogruppe; die OS-Raten nach 36 Monaten waren 71,3% vs. 64,0%.
- Das EFS war in der Pembro-Gruppe weiter verbessert (HR 0,59 [95% CI 0,48-0,72]; median [95% CI] 47,2 Monate [32,9-NR] vs. 18,3 Monate [14,8-22,1]; 36-Monats-Rate 54,3% vs. 35,4%).

Verträglichkeit

- Behandlungsbedingte Nebenwirkungen bei 45,2% der Patienten im Pembro-Arm vs. 37,8% im Placebo-Arm Grad ≥ 3 führten bei 20,2% vs. 9,3% zum Abbruch der gesamten Behandlung und bei 1,0% vs. 0,8% zum Tod.

Fazit

Pembro + Chemotherapie neoadjuvant gefolgt von Resektion und Pembro adjuvant ergab eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des OS im Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie und Resektion allein bei Patienten mit resektablem NSCLC im Stadium II, IIIA oder IIIB (N2). Diese Verbesserung des OS und das Fehlen neuer Sicherheitssignale machen das perioperative Pembro-Schema zu einem neuen Standard in der Behandlung des resektablen NSCLC im Frühstadium.

▼TF

LBA56 - Overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC)

Interview

Im Gespräch mit PD Dr. Marcus Vetter



? Ihre Highlights am diesjährigen ESMO?

Die Daten bei den GYN-Tumoren: Pembro zur Radiochemotherapie.

Die Daten zum Endometriumkarzinom Immuntherapie, Standard weniger wichtig. Welcher Immuncheckpoint-inhibitor, bei den serösen pT53mut hat Dostarlimab auch einen hohen Benefit.

Blase: ADC plus Durvalumab neuer Standard.

Brust: ER+ Neoadjuvante Therapie mit ICI erhöht deutlich das Ansprechen vor allem bei PDL1 pos.

? Welche Resultate/Erkenntnisse haben Sie überrascht? Positiv oder negativ?

Immuntherapie plus PARP Inhibitor, sehr schöner Nutzen beim MRDp EC St. III-IV (Positive Überraschung).

? Welche Erkenntnisse haben für Ihre tägliche Praxis eine grosse Bedeutung (Practice Changing)?

ADCs wirken auch beim Pat. Mit Hirnmetastasen und Mammakarzinom (Analyse von 200 Pat. Unter ENhertu).

? Welches sind Bereiche mit noch grösstem Forschungsbedarf?

Sicher weiterhin Forschungsbedarf beim Ovarialkarzinom Beyond PARP Inhibitor und HRD negative Tumore, Platin ineligible patients, hier kommen neu ADCs gegen FL-Rezeptor zum Einsatz.

Brust (early): Einsatz der CDK4/6 Inhibitoren, Tox Management.

CDK4/6 Inhibitor Resistenz im mBC.

TNBC 3rd line.

? Gibt es Fortschritte bei der Identifizierung von Biomarkern, die in der Zukunft prognostisch und prädiktiv verwendet werden können?

FLR – Expression beim serösen Ovarialkarzinom nach Platinversagen.

? Welche Rolle spielen Liquid Biopsies und ctDNA in ihrem Bereich?

Mit der Zulassung von ELacestrant wichtig zur Bestimmung der ESR1 Mutationen.

? Wie sehen Sie die Schweiz als Forschungsplatz am ESMO repräsentiert?

Die Schweiz hat einen hervorragenden Stand in der Grundlagenforschung, diese Ergebnisse müssen in klinische Trials umgesetzt werden, grosse Phase III Trials kommen in der Regel nicht aus der Schweiz.

▼ Eleonore E. Droux

SCLC

Tarlatamab: Beeindruckende antitumorale Aktivität, anhaltendes Ansprechen und vielversprechende Überlebensraten

Tarlatamab, ein bispezifischer T-Zell-Engager (BiTE), stellt einen neuen immuntherapeutischen Ansatz für SCLC dar. Eine Phase-1-Studie zeigte eine ermutigende Sicherheit und Wirksamkeit (mediane Dauer des Ansprechens (mDoR): 12,3 Monate; mediane Gesamtüberlebenszeit (mOS): 13,2 Monate) bei vorbehandeltem SCLC. Hier werden die Phase-2-Daten der DeLLphi-301-Studie präsentiert.

Studiendesign(NCT05060016)

► Patienten mit SCLC, die nach einer Platin-basierten Therapie (± Checkpoint-Inhibitor) und mindestens einer anderen vorausgegangenen Therapie einen Rückfall erlitten hatten, erhielten 10 mg oder 100 mg Tarlatamab Q2W.

Behandlungsergebnisse

- Insgesamt wurden 220 Patienten mit Tarlatamab behandelt.
- Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 10,6 Monate für den Wirksamkeitsnachweis (vgl. Tabelle im Originalabstract).
- In der 10-mg-Dosis betrug die ORR 40,0%, das mPFS 4,9 Monate, das mOS 14,3 Monate und die mDoR wurde nicht erreicht.
- 57,5% der Responder zeigten ein Ansprechen von ≥ 6 Monaten und 55,0% ein anhaltendes Ansprechen.

Verträglichkeit

- Die häufigste TEAE war das Zytokinreisetzungssyndrom (CRS; 51,1%, 10 mg; 60,9%, 100 mg), das hauptsächlich in Zyklus 1 auftrat und meist Grad 1 oder 2 aufwies.
- Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen waren selten (3,0%, 10 mg; 3,4%, 100 mg).

Fazit

Tarlatamab zeigte laut den Studienautoren eine beeindruckende antitumorale Aktivität mit anhaltendem Ansprechen und vielversprechenden Überlebensraten. Tarlatamab zeigte ein günstiges Nutzen-Risiko-Profil ohne neue Sicherheitssignale, was den Einsatz von Tarlatamab bei Patienten mit vorbehandeltem SCLC unterstützt.

▼TF

LBA92 - Tarlatamab for patients (pts) with previously treated small cell lung cancer (SCLC): Primary analysis of the phase 2 DeLLphi-301 study

Ovarialkarzinom

Senaparib: Beispiellose Reduktion des Risikos für Progression oder Tod

Etwa 85% der neu diagnostizierten fortgeschrittenen Ovarialkarzinome (OC) erleiden laut den Studienautoren nach einer Platin-basierten Erstlinien-Chemotherapie (1L) einen Rückfall. PARP-Inhibitoren werden als Erhaltungstherapie empfohlen, um den Nutzen von Platin zu verlängern. Senaparib (IMP4297) ist ein neuartiger, hochwirksamer PARP-Inhibitor. Die Phase-3-Studie FLAMES untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Senaparib als 1L-Erhaltungstherapie bei chinesischen Patienten mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem Ovarialkarzinom.

Studiendesign (NCT04169997)

- In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit neu diagnostiziertem, hochgradig serösem oder endometrioidem OC im FIGO-Stadium III-IV, die eine 1L-Chemotherapie auf Platinbasis mit vollständigem Ansprechen (CR) oder partiellem Ansprechen (PR) abgeschlossen hatten.
- Die Patientinnen wurden randomisiert (2:1) und erhielten oral 100 mg/Tag Senaparib (Sena) oder Placebo (PBO), stratifiziert nach CR/PR und BRCA-Mutation positiv/negativ.

Behandlungsergebnisse

- 404 Patientinnen wurden in die Studie randomisiert.
- Es erhielten 270 bzw. 133 Patientinnen und Patienten Sena bzw. PBO mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 22,4 bzw. 22,2 Monaten.
- Die primäre Analyse zeigte, dass Sena das PFS im Vergleich zu Placebo signifikant verbesserte (HR 0,43, 95% CI 0,32-0,58, $P < 0,0001$), unabhängig vom BRCA-Mutationsstatus (HR 0,43, $P < 0,01$).

Verträglichkeit

- Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) von Grad ≥ 3 betrug 66,3% vs. 20,3%, UE, die zu einer Dosisreduktion führten, 63,3% vs. 6,0% und Abbrüche 4,4% vs. 0% im Sena- und PBO-Arm.

Fazit

Die 1L-Erhaltungstherapie mit Senaparib führte bei OC unabhängig vom Biomarkerstatus laut den Studienautoren zu einer beispiellosen Reduktion des Risikos für Progression oder Tod im Vergleich zu Placebo. Senaparib wurde gut vertragen und es wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

▼TF

LBA36 - Efficacy and Safety of Senaparib as Maintenance Treatment in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer (FLAMES Study): A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Trial



Vertrauen Sie auf 10 Jahre Erfahrung mit XTANDI™ 1-3

Breites klinisches Studienprogramm in mHSPC, nmCRPC, mCRPC¹

AFFIRM¹
mCRPC
N=1,199

PREVAIL¹
mCRPC
N=1,717

PROSPER¹
nmCRPC
N=1,401

ENZAMET^{*,3}
mHSPC
N=1,125

ARCHES¹
mHSPC
N=1,150

2012

2014

2018

2019

2020

**Weltweit > 1 Mio.
Patienten behandelt.⁴**

* Die ENZAMET-Studie wurde von der Universität von Sydney in Zusammenarbeit mit der Australian and New Zealand Urogenital and Prostate Cancer Trials Group (ANZUP) gesponsert. Astellas Pharma leistete finanzielle Unterstützung.

Die referenzierten Daten, resp. Publikationen, werden auf Anfrage zur Verfügung gestellt.

Abkürzungen: mHSPC: metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; nmCRPC: nichtmetastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; mCRPC: metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom; N: Anzahl Patienten die in die Studie eingeschlossen wurden.

Referenzen: 1. XTANDI™ Fachinformation, www.swissmedinfo.ch. 2. Zulassungsinformation auf www.swissmedic.ch. 3. Sweeney CJ et al. Testosterone suppression plus enzalutamide versus testosterone suppression plus standard antiandrogen therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET): an international, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24: 323–34. 4. Astellas Data on file. Number of patients treated with XTANDI™ - RW1 January 2023. Calculated from global sales data. Data sources used: IMS GERMANY EMR, SHA ONCOLOGY CLAIMS, MDV, Internal Finance Report

Fachinformation von XTANDI™ Filmtabletten

Z: Gelbe runde Filmtabletten zu 40 mg Enzalutamid. I: 1. In Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) zur Behandlung von Männern mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC). 2. In Kombination mit LHRH-Agonisten zur Behandlung von Männern mit nicht metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (CRPC), bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen besteht (insbesondere PSADT ≤ 10 Monate). 3. In Kombination mit LHRH-Agonisten zur Behandlung von Männern mit metastasiertem CRPC bei Progression unter oder nach Docetaxel Therapie. D/A: 160 mg (vier Filmtabletten zu 40 mg) als orale, tägliche Einmaldosis. Die Filmtabletten sollten als Ganzes mit etwas Wasser mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Falls bei Patienten toxische Wirkungen von Schweregrad ≥ 3 oder eine intolerable Nebenwirkung auftreten, sollte die Behandlung für eine Woche unterbrochen bzw. erst dann fortgesetzt werden, wenn die toxischen Symptome auf einen Schweregrad ≤ 2 zurückgegangen sind. Danach soll mit der gleichen bzw. einer niedrigeren Dosis (120 mg oder 80 mg) weiterbehandelt werden. Bei Patienten mit leichter, mässiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Klasse A, B oder C zugehörig) und bei Patienten mit leichter oder mässiger Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei älteren Patienten kam es zu erhöhten Häufigkeiten von Grad 3 und höheren unerwünschten Wirkungen. Die Anwendung dieses Arzneimittels ist in der pädiatrischen Population nicht indiziert. KI: Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. Bei Frauen die schwanger sind oder schwanger werden können. WH/VM: Bitte entnehmen Sie diese Informationen der publizierten, vollständigen Fachinformation (www.swissmedinfo.ch). IA: Starke Inhibitoren von CYP2C8 sollten vermieden oder mit Vorsicht angewendet werden. Bei gleichzeitiger Verwendung von XTANDI mit Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die Substrate von CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und UGT1A1 sind, ist Vorsicht geboten. Arzneimittel mit enger therapeutischer Breite, die Substrate von P-gp, oder MRP2 sind, sollten mit Vorsicht angewendet werden. Zum Erhalt optimaler Plasmaspiegel kann eine Dosisanpassung nötig sein. UW: Von den 4403 Patienten, die in kontrollierten klinischen Studien XTANDI erhielten, waren 3451 Patienten (78,3%) mindestens 65 Jahre alt und 1540 Patienten (35%) mindestens 75 Jahre alt. Im Folgenden werden unerwünschte Wirkungen gemäss der MedDRA-Klassifikation aufgeführt, die in klinischen Studien beobachtet wurden. Die unerwünschten Wirkungen sind im Folgenden nach Häufigkeit aufgelistet. Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (< 1/10, ≥ 1/100); gelegentlich (< 1/100, ≥ 1/1000); selten (< 1/1000, ≥ 1/10'000); sehr selten (< 1/10'000), nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden). -Infektionen: Sehr häufig: Infektionen¹. ¹Über alle Phase 3 Studien zeigte sich eine Häufigkeit (einschliesslich geringe und schwerwiegende Infektionen) von 37,7% bei XTANDI gegenüber 26,5% in Placebo. Für schwerwiegende Infektionen zeigte sich eine Häufigkeit von 6,4% bei XTANDI gegenüber 4,0% in Placebo. -Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Gelegentlich: Leukopenie, Neutropenie. -Erkrankungen des Immunsystems: Nicht bekannt: Hypersensitivitätsreaktionen, Ödeme (Gesicht, Zunge, Lippen, Pharynx). -Psychiatrische Erkrankungen: Häufig: Angst, Schlaflosigkeit; Gelegentlich: Visuelle Halluzinationen. -Erkrankung des Nervensystems: Häufig: Kopfschmerzen, Cauda equina Syndrom, Schwindel, Amnesie, Aufmerksamkeitsverminderung, Gedächtnisstörungen, Dysgeusie, Restless-Legs-Syndrom; Gelegentlich: Krampfanfall, kognitive Störungen; Nicht bekannt: Posteriore reversibles Enzephalopathie-Syndrom. -Herzerkrankungen: Häufig: Ischämische Herzkrankheit². ²Gemäss Auswertung der engeren Standardized MedDRA Queries (SMQs) von Myokardinfarkt und anderen ischämischen Herzerkrankungen unter Einbezug folgender Preferred Terms, beobachtet in mindestens zwei Patienten: Angina pectoris, Herzgefässerkrankungen, Myokardinfarkte, akute Myokardinfarkte, akute Herzgefässsyndrome, instabile Angina, Myokardischämie und Arteriosklerose der Herzkranzgefässarterien. -Gefässerkrankungen: Sehr häufig: Hitzevallungen (16,5%), Hypertonie (13,2%). -Gastrointestinale Störungen: Häufig: Diarrhöe; Nicht bekannt: Übelkeit, Erbrechen. ³Über alle Phase-3-Studien zeigte sich eine Häufigkeit von 14,8% bei XTANDI gegenüber 11,1% in Placebo. -Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Häufig: trockene Haut, Juckreiz; Nicht bekannt: Hautausschlag, schwere Hautreaktionen⁴. ⁴Akute generalisierte exanthematische Pustulose, bullöse Dermatitis, exfoliative generalisierte Dermatitis, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen, Erythema multiforme, exfoliativer Hautausschlag, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und toxische Hauteruptation wurden in Fällen nach dem Inverkehrbringen berichtet (Gemäss Auswertung der engeren SMQs von „Schwere kutane Nebenwirkungen“). -Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Sehr häufig: Frakturen (12,2%); Nicht bekannt: Myalgie, Muskelkrämpfe, Muskelschwäche, Rückenschmerzen. -Erkrankungen der Nieren und Harnwege: Häufig: Hämaturie. -Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse: Häufig: Gynäkomastie. -Allgemeine Erkrankungen: Sehr häufig: Ermüdung (32,2%), Asthenie (11,4%), -Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen: Sehr häufig: Synkopen (Stürze) (11,8%). -Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen: -Krampfanfälle: In den kontrollierten klinischen Studien kam es bei 24 von 4403 Patienten (0,5%), die mit einer täglichen Dosis von 160 mg XTANDI behandelt wurden, zu einem Krampfanfall, wohingegen vier Patienten (0,2%), die Placebo erhielten und ein Patient (0,3%), der Bicalutamid erhielt, einen Krampfanfall erlitten. Bei mehreren dieser Patienten lagen zusätzliche Begleitfaktoren vor, die möglicherweise unabhängig ihr Krampfrisiko erhöht haben. In den klinischen Studien waren Patienten mit vorgängigen Krampfanfällen oder Risikofaktoren für Krampfanfälle ausgeschlossen. Die Dosis scheint ein wichtiger Prädiktor für das Krampfrisiko zu sein, wie aus präklinischen Daten sowie aus Daten einer Dosis-Eskalationsstudie hervorgeht. Der Mechanismus, mit dem Enzalutamid die Krampfschwelle senken kann, ist nicht bekannt. Ein möglicher Hinweis diesbezüglich stammt aus in vitro Studien, in denen für Enzalutamid und seinen aktiven Metaboliten eine Bindung an und eine mögliche Hemmung der Aktivität des GABA-gesteuerten Chloridkanals gezeigt wurde. In einer einarmigen Studie 9785-CL-0403 (UPWARD) zur Ermittlung der Häufigkeit von Krampfanfällen in Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Krampfanfälle erlitten 8 von 366 (2,2%) Patienten unter Behandlung von Enzalutamid einen Krampfanfall. Der Median der Behandlungsdauer lag bei 9,3 Monaten. -Neutropenie: Bei kombinierter Anwendung von XTANDI und Docetaxel kann eine Zunahme des Auftretens von docetaxel-induzierter Neutropenie nicht ausgeschlossen werden. Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIVS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch. P: XTANDI 40 mg Filmtabletten: Faltschachteln zu 112 Tabletten. **Abgabekategorie B.** Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der vollständigen Fachinformation. Diese ist unter www.swissmedinfo.ch publiziert. Astellas Pharma AG, Richting 28, 8304 Wallisellen. www.astellas.ch



Karzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs mFLOT/TFOX kann als neue Therapieoption für Patienten in Betracht gezogen werden, die für eine Dreifachtherapie geeignet sind

Das perioperative FLOT-Triple-Chemotherapieschema ist laut den Studienautoren der Therapiestandard für lokalisierte Adenokarzinome des Magens und des Rektums. Die Autoren untersuchten die Überlegenheit einer modifizierten FLOT (mFLOT=TFOX-Schema) gegenüber FOLFOX bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung.

Studiendesign (NCT03006432)

- Die Phase-III-Studie GASTFOX verglich FOLFOX (n=253) mit einem mFLOT/TFOX-Schema (FOLFOX + Docetaxel 50 mg/m², q2w) (n=254) in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit HER2-negativem, inoperablem oder metastasiertem Magen- oder GEJ-Adenokarzinom mit messbarer Erkrankung, ECOG PS 0 oder 1, ausreichender Organfunktion und Docetaxel-naiv.

Behandlungsergebnisse

- Die mediane Nachbeobachtungszeit (F/U) betrug 42,8 Monate (mo).
- Im Vergleich zu FOLFOX war das PFS bei den mit mFLOT/TFOX behandelten Patienten signifikant verbessert (median: 7,59 vs. 5,98 Monate, nicht-PH/RMST nach 12 Monaten F/U: 7,5 vs. 6,6 Monate, p=0,007).
- Auch das OS wurde durch den Einsatz von mFLOT/TFOX signifikant verbessert (median: 15,08 vs. 12,65 Monate; HR 0,82 [0,68-0,99], p=0,048).
- Die ORR war ebenfalls zugunsten von mFLOT/TFOX (66,0 vs. 56,7%, p=0,038).
- Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität (> 5 Punkte Verlust im EORTC QLQC30) war bei den mit mFLOT/TFOX behandelten Patienten länger (17,0 vs. 13,7 Monate; HR 0,75 [0,59-0,94], p=0,015).

Verträglichkeit

- Die häufigsten TRAE ≥ 3 waren Neuropathie (31,7 vs. 19,7%), Diarrhoe (14,5 vs. 6,4%) und Neutropenie (26,1 vs. 18,1%) für mFLOT/TFOX bzw. FOLFOX.

Fazit

Die Zugabe von Docetaxel zu FOLFOX verbesserte signifikant das PFS, OS und ORR in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen HER2-negativen Magen- oder GEJ-Adenokarzinoms. mFLOT/TFOX kann laut den Studienautoren als neue Therapieoption für Patienten in Betracht gezogen werden, die für eine Dreifachtherapie geeignet sind.



LBA77 - 5-fluorouracil and oxaliplatin with or without docetaxel in the first-line treatment of HER2 negative locally advanced (LA) unresectable or metastatic gastric or gastro-esophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (GASTFOX-PRODIGE 51): a randomized phase 3 trial sponsored by the FFCD

Developmental therapeutics

Daten unterstützen T-DXd als potenzielle Tumorthherapie bei HER2-exprimierenden Tumoren

T-DXd zeigte laut den Studienautoren einen signifikanten Überlebensvorteil bei Patienten mit HER2-exprimierendem Brust- und Magenkrebs und Zwischenergebnisse der DP-02-Studie zeigten eine vielversprechende Ansprechrates (ORR) und Ansprechdauer (DOR) bei HER2-exprimierenden Tumoren (ASCO 2023). Hier berichten die Autoren über die primäre Analyse einschließlich progressionsfreiem Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS).

Studiendesign (NCT04482309)

- Diese offene Phase-2-Studie untersuchte T-DXd (5,4 mg/kg Q3W) bei Patientinnen mit HER2-exprimierenden, lokal fortgeschrittenen/metastasierten Erkrankungen nach ≥ 1 systemischer Therapie oder ohne alternative Tx-Optionen.

Behandlungsergebnisse

- Es erhielten 267 Patienten mit Gallengangs- (BTC), Blasen- (URO), Gebärmutterhals- (CC), Endometrium- (EC), Eierstock- (OC), Bauchspeicheldrüsen- (PC) oder anderen Tumoren eine Therapie (72,3% ≥ 2 vorherige Therapielinien).
- Für alle Patienten betrug die berechnete ORR (95% KI) 37,1% (31,3, 43,2),
- die mDOR (95% KI) 11,3 Monate (9,6, 17,8),
- das mPFS (95% KI) 6,9 Monate (5,6, 8,0) und
- die mOS (95% KI) 13,4 Monate (11,9, 15,5).
- Bei Patienten mit IHC 3+ Expression (zentral; n=75) betrug die ORR 61,3% (49,4, 72,4),
- die mDOR 22,1 Monate (9,6, nicht erreicht),
- das mPFS 11,9 Monate (8,2, 13,0) und
- die mOS 21,1 Monate (15,3, 29,6).

Verträglichkeit

- Bei 40,8% der Patienten traten therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (UE) vom Grad (G) ≥ 3 auf;
- 8,6% brachen die Therapie aufgrund therapiebedingter UE ab.
- 10,5% (n=28) mit therapieassoziierter interstitieller Lungenerkrankung / Pneumonitis (9,0% [n=24] G ≤ 2 ; 1,1% [n=3] G5).

Fazit

Die Autoren beobachteten ein anhaltendes Ansprechen auf T-DXd und ein klinisch signifikantes PFS und OS bei vorbehandelten Patienten mit HER2-exprimierenden Tumoren, wobei die Sicherheit dem bekannten Profil entsprach. Diese Daten unterstützen T-DXd als potenzielle Tumorthherapie bei HER2-exprimierenden Tumoren.



LBA34 - Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) for pretreated patients (pts) with HER2-expressing solid tumors: Primary analysis from the DESTINY-PanTumor02 (DP-02) study

Uveales Melanom

Tebentafusp als Erstlinien-Standardbehandlung in dieser Patientenpopulation bestätigt

In der primären Analyse der Phase-3-IMCgp100-202-Studie bei zuvor unbehandeltem metastasiertem Uvealmelanom (mUM) [NCT03070392] verbesserte Tebentafusp (Tebe) laut den Studienautoren das 1-Jahres-OS signifikant im Vergleich zur Verumgruppe [HR 0,51] mit einer 1-Jahres-OS-Rate von 73% vs. 59%. Höhere ctDNA-Reduktionen waren mit einem längeren OS assoziiert. Nachfolgend werden die aktualisierten 3-Jahres-Analysen der Ph3-Studie vorgestellt.

Studiendesign (NCT03070392)

- In dieser randomisierten, offenen Ph3-Studie wurden HLA-A*02:01+ mUM-Patienten in der Erstlinientherapie im Verhältnis 2:1 randomisiert, um eine Tebe- oder IC-Therapie mit Pembrolizumab, Ipilimumab oder Dacarbazin zu erhalten, stratifiziert nach LDH.

Behandlungsergebnisse

- 378 Patienten erhielten randomisiert Tebe (252) oder IC, darunter Pembrolizumab (103), Ipilimumab (16) oder Dacarbazin (7).
- Nach einer Nachbeobachtungszeit von mindestens 36 Monaten betrug das geschätzte 3-Jahres-OS für Tebe 27% (95% CI 22-33%) gegenüber 18% (95% CI 11-25%) für IC, wobei die KM-Kurven für das OS getrennt blieben.
- Der OS-Vorteil von Tebe wurde auch bei Patienten mit bekanntermaßen schlechten Prognosefaktoren im metastasierten Setting beobachtet.
- Die 1-Jahres- und 2-Jahres-PFS-Raten betragen 17% bzw. 9% und 8% bzw. 3% für Tebe und IC.
- Ein Drittel der Patienten, die auf Tebe ansprachen, hatten auch nach 18 Monaten noch ein Ansprechen.
- Die DCR-Raten (CR/PR/SD ≥ 12 Wochen) betragen 46% für Tebe und 27% für IC.
- Von 45 auswertbaren ctDNA-Patienten im Tebe-Arm, die ihre ctDNA bis Woche 9 entfernt hatten, überlebten 32 (71%) ≥ 2 Jahre und 17 (38%) ≥ 3 Jahre.

Fazit

Dies ist die laut den Studienautoren längste OS-Nachbeobachtung in einer randomisierten Studie bei mUM. Tebentafusp bietet in der Erstlinientherapie von HLA-A*02:01+-Patienten mit einer geschätzten 3-Jahres-OS-Rate von 27% weiterhin einen Langzeitüberlebensvorteil, was Tebentafusp als Erstlinien-Standardbehandlung in dieser Patientenpopulation bestätigt.



LBA50 - Three-year survival with tebentafusp in previously untreated metastatic uveal melanoma in a phase 3 trial



Zervixkarzinom

Pembro + CCRT als neuer Behandlungsstandard

Die Studie ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18(NCT04221945) untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembro + simultaner Chemoradiotherapie (CCRT) bei lokal fortgeschrittenem Gebärmutterhalskrebs.

Studiendesign

- In Frage kommende Patientinnen mit neu diagnostiziertem, zuvor unbehandeltem, lokal fortgeschrittenem Hochrisiko-Zervixkarzinom (FIGO 2014 Stadium IB2-IIB mit nodal-positivem Befall oder Stadium III-IVA) wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten 5 Zyklen Pembro 200 mg oder pbo Q3W + CCRT, gefolgt von 15 Zyklen Pembro 400 mg oder pbo Q6W.
- Das CCRT-Schema umfasste 5 Zyklen (mit optionaler 6. Dosis) Cisplatin 40 mg/m² Q1W + EBRT, gefolgt von Brachytherapie.

- Die Patienten (N=1060) wurden nach der Art der geplanten EBRT (intensitätsmodulierte Radiotherapie [IMRT] oder volumenmodulierte Radiotherapie [VMAT] vs. nicht IMRT oder nicht VMAT), dem Stadium bei Screening (Stadium IB2-IIB vs. III-IVA) und der geplanten Gesamt-Strahlentherapie-Dosis stratifiziert.

Behandlungsergebnisse

- Pembro + CCRT zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS im Vergleich zu pbo + CCRT.
- Das 24-Monats-PFS betrug mit Pembro + CCRT 67,8% gegenüber 57,3% mit pbo + CCRT;
- das mediane PFS wurde in keiner der beiden Gruppen erreicht (HR=0,70 [95% CI, 0,55-0,89; P=0,0020]);
- Bei nur 103 Ereignissen (42,9% Mortalität) zeigte die Zugabe von Pembro zu CCRT einen günstigen Trend für das OS (HR=0,73 [95% CI, 0,49-1,07]);

Verträglichkeit

- Die Inzidenz von TRAE Grad ≥ 3 betrug 67,0% in der Pembro + CCRT Gruppe und 60,0% in der pbo + CCRT Gruppe.

Fazit

Pembro + CCRT zeigte laut den Studienautoren eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS und einen günstigen Trend für das OS im Vergleich zu pbo + CCRT bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem Zervixkarzinom im Hochrisikobereich. Diese Daten deuten darauf hin, dass Pembro + CCRT als neuer Behandlungsstandard für diese Patientengruppe in Betracht gezogen werden kann.



TF

LBA38 - Pembrolizumab plus chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer: A randomized, double-blind, phase 3 ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 study

**PUSH BACK EARLY.
EXTEND LIFE.¹**

**ERLEADA[®]:
FOR ALL mHSPC^{1,a,b} &
nmCRPC^{2,c} PATIENTS**

 **Erleada[®]**
Apalutamide

1. Chi KN et al. Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. J Clin Oncol. 2021 Jul 10; 39(20):2294–2303. 2. Smith MR et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. Eur Urol. 2021 Jan; 79(1):150–158. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.011. Epub 2020 Sep 6.

^aUnder ADT; TITAN study: HR = 0.65; 95% CI: 0.53–0.79; p < 0.0001. ^bRegardless of extent or risk of disease (high-/low-volume, Gleason score, newly/previously diagnosed) or prior therapy (docetaxel, ADT, local therapies). ^cUnder ADT, with PSA doubling time ≤ 10 months and without distant metastases.

References upon request by Janssen-Cilag AG.

Erleada[®] apalutamide 60 mg film-coated tablets. **I:** In combination with androgen deprivation therapy (ADT) for adults with either non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) who are at high risk of developing metastasis, particularly where PSADT ≤ 10 months, or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). **D:** 240 mg (4 x 60 mg tablets), administered orally, once daily; note dosage modifications. **CI:** Hypersensitivity to the active substance or to one of the excipients depending on the composition, and women with no indication or who are pregnant or of childbearing potential. **WP:** caution in patients at risk or with a history of ischaemic heart disease, recent cardiovascular disease, seizures, falls, fractures, QT prolongation, and severe cutaneous adverse reactions; men and women should use effective contraception (as fetal development abnormalities may occur). **AR:** Very common ($\geq 1/10$): arthralgia, diarrhoea, fatigue, fractures, weight loss, skin rash, flushing, hypertension and falls. **Common** ($\geq 1/100$ to $< 1/10$): Dysgeusia, hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia, hypothyroidism, ischaemic heart disease, muscle spasms and pruritus. **DI:** Medicinal products that prolong the QT interval, CYP3A4 and CYP2C8 inhibitors or inducers and substrates of BCRP, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8/9/19, OAT3, OATP1B1, P-gp and UGT. **Packaging:** blister pack containing 112 film-coated tablets (4x28). **Prescribing category:** B; detailed information: www.swissmedinfo.ch. **Marketing authorisation holder:** Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug. (CH_CP-327595)

THE POWER OF **PURPOSE[®]**

Janssen  **Oncology**
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

NSCLC:

PAPILLON etabliert ami-Chemo als neuen Standard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC mit EGFR Ex20in

Amivantamab (ami) ist laut den Studienautoren ein bispezifischer EGFR-MET-Antikörper mit immunzellregulierender Wirkung. In der PAPILLON-Studie (NCT04538664) wurde ami-chemo im Vergleich zu Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit EGFR-Ex20in untersucht (N=308).

Behandlungsergebnisse

- ▶ Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,9 Monaten betrug das mediane PFS 11,4 Monate (95% CI, 9,8-13,7) für die Ami-Chemo vs. 6,7 Monate (95% CI, 5,6-7,3) für die Chemo (Hazard Ratio [HR], 0,40; 95% CI, 0,30-0,53; P<0,001).
- ▶ Die 18-Monats-PFS-Rate betrug 31% für ami-Chemo vs. 3% für Chemo.
- ▶ Der PFS-Vorteil von ami-Chemo war in allen Subgruppen gleich.
- ▶ Die ORR betrug 73% (95% KI, 65-80) für ami-Chemo gegenüber 47% (95% KI, 39-56) für Chemotherapie (Odds Ratio, 2,97; 95% KI, 1,84-4,79; P<0,001).
- ▶ Das mediane PFS2 war für Ami-Chemo nicht auswertbar im Vergleich zu 17,2 Monaten für Chemotherapie (HR, 0,49; 95% KI, 0,32-0,76; P=0,001).
- ▶ Eine vorläufige OS-Analyse (33% Laufzeit) zeigte einen günstigen Trend für Ami-Chemo im Vergleich zu Chemo (HR, 0,67; 95% CI, 0,42-1,09; P=0,106), obwohl 66% der chemo-randomisierten Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung eine Zweitlinien-Ami erhalten hatten.

Verträglichkeit

- ▶ Die häufigsten TEAEs (≥40%) unter Ami-Chemo waren Neutropenie, Paronychie, Hautausschlag, Anämie, infusionsbedingte Reaktionen und Hypoalbuminämie; keine neuen Sicherheitssignale.
- ▶ Die Rate der Therapieabbrüche aufgrund behandlungsbedingter Nebenwirkungen lag bei 7%.

Fazit

Bei Patienten mit EGFR Ex20in fortgeschrittenem NSCLC führte ami-Chemo laut den Studienautoren zu einem besseren PFS als Chemotherapie. Das Sicherheitsprofil war mit dem der einzelnen Substanzen vergleichbar. PAPILLON etabliert ami-Chemo als neuen Standard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC mit EGFR Ex20in.



LBA5 - Amivantamab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy as First-line Treatment in EGFR Exon 20 Insertion-mutated Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC): Primary Results From PAPILLON, a Randomized Phase 3 Global Study

Thymuskarzinom

Ergebnisse sprechen für den Einsatz dieser Kombination als Erstlinientherapie beim Thymuskarzinom

Ramucirumab (R) ist ein monoklonaler Antikörper, der VEGF2 hemmt und bereits für andere solide Tumore zugelassen ist. Die offene, einarmige Phase-II-Studie RELEVANT wurde konzipiert, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination von R plus Carboplatin (CBDCA) und Paclitaxel (PTX) als Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Thymuskarzinom (TC) zu untersuchen.

Studiendesign (NCT03921671)

- ▶ Eingeschlossen wurden Patienten mit naivem fortgeschrittenem TC (die pathologische Diagnose wurde zentral überprüft).
- ▶ Alle 37 Patienten erhielten 6 Zyklen R 10 mg/kg, CBDCA AUC5 und PTX 200 mg/m² d1q21, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit R 10 mg/kg bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zur Unverträglichkeit.

Behandlungsergebnisse

- ▶ In der ersten Phase betrug die ORR (nach Einschätzung des Prüfarztes) 80% [95%CI 63,1-91,6] mit einer DCR von 100% [95%CI 90-100].
- ▶ Bei der zentralen radiologischen Nachsorge von 33/35 auswertbaren Patienten betrug die ORR 57,6% [95%CI 39,2-74,5], wobei 19 Patienten (57,6%) eine PR und 14 (42,4%) eine SD aufwiesen;
- ▶ die DCR betrug 100% [95%CI 89-100].
- ▶ Nach einer Nachbeobachtungszeit von 31,6 Monaten [21,6-40,5] betrug das mPFS 18,1 [95%CI 10,5-52,3] und das mOS 43,8 [95%CI 22,5-NE] Monate.

Verträglichkeit

- ▶ Von 35 Patienten hatten 28 (80%) mindestens ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (UE), 45,7% hatten G3 oder höher (Hypertonie 8,8% und Neutropenie 20% waren die häufigsten).

Fazit

Bei zuvor unbehandelter fortgeschrittener TC zeigte die Zugabe von R zu CBDCA und PTX im Vergleich zu historischen Kontrollen die höchste Aktivität bei einem überschaubaren Sicherheitsprofil. Trotz der geringen Patientenzahl sprechen diese Ergebnisse angesichts der Seltenheit der Erkrankung laut den Studienautoren für den Einsatz dieser Kombination als Erstlinientherapie bei TC.



LBA98 - Efficacy and safety of ramucirumab plus carboplatin and paclitaxel in untreated metastatic thymic carcinoma: RELEVANT phase II trial

Prostatakarzinom

Sexuelle Aktivität konnte mit ENZ allein besser erhalten werden als mit P + L

Enzalutamid (ENZ) + Leuprolidacetat (L) und ENZ allein verlängerten das metastasenfreie Überleben (MFS) im Vergleich zu Placebo (P) + L bei Hochrisiko-BCR-nmHSPC in der Phase-3-Studie EMBARK (NCT02319837). Die von den Patienten berichteten Ergebnisse (PROs) bieten laut den Studienautoren eine Perspektive auf die Krankheits-/Behandlungserfahrung, die durch die klinische Bewertung nicht abgedeckt wird.

Studienergebnisse

- ▶ Es füllten 327-332 Patienten pro Gruppe den PRO-Fragebogen aus; die Ausfüllrate lag bei 85-95%. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der Zeit bis zur ersten und bestätigten klinisch signifikanten Verschlechterung (TTFD/TTFCD) zwischen den Behandlungsgruppen im Vergleich zu P + L im FACT-P-Gesamtwert, dem Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) Schweregrad oder der European QoL 5-Dimensions 5-Levels (EQ-5D-5L) Visual Analog Scale (VAS) gefunden.
- ▶ Im QLQ-PR25 war die TTFCD für sexuelle Aktivität mit ENZ allein signifikant länger im Vergleich zu P+L; die TTFCD für hormontherapiebedingte Symptome war mit ENZ + L signifikant kürzer im Vergleich zu P+L.

Fazit

ENZ + L oder ENZ allein verbesserten das metastasenfreie Überleben ohne negative Auswirkungen auf die globale HRQoL oder die klinische Schmerzprogression im Vergleich zu P + L bei nmHSPC-Patienten. Die sexuelle Aktivität konnte mit ENZ allein besser erhalten werden als mit P + L.



1766MO - Health-related quality of life (HRQoL) in nonmetastatic hormone-sensitive prostate cancer (nmHSPC) patients (pts) with high-risk biochemical recurrence (BCR) from the EMBARK study



VERLAG

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

VERLEGERIN & PUBLIZISTISCHE LEITUNG

Eleonore E. Droux

WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen (WFR)

REDAKTION

Eleonore E. Droux
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen (WFR)
lic. phil. Christoph Sulser

BERICHTERSTATTUNG

Dr. med. Thomas Ferber (TF)
Eleonore E. Droux (ED)

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: 1664-8390

Beilage zu «info@ONCO-SUISSE»



IN THE TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA

Jetzt
kassen-
pflichtig³

SARCLISA + Kd in der 2. Linie¹

3 Jahre mPFS:
35.7 vs. 19.2 Monate mit Kd
(HR = 0.58)¹

SARCLISA + Pd in der 3. Linie²

1 Jahr mPFS:
11.53 vs. 6.47 Monate mit Pd
(HR = 0.596)²

HR: hazard ratio. Kd: Carfilzomid + niedrig-dosiertes Dexamethason. mPFS: median progression-free survival. Pd: Pomalidomid + niedrig-dosiertes Dexamethason. RRMM: relapsed and refractory multiple myeloma.

¹Martin T et al. «Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: updated results from IKEMA, a randomized Phase 3 study» Blood Cancer J. 2023;13(1):72. ²Attal M et al. «Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study.» Lancet. 2019; 394: 2096–107. ³Spezialitätenliste (SL) des BAG www.spezialitätenliste.ch.

Alle Referenzen werden von Sanofi auf Anfrage zur Verfügung gestellt.

SARCLISA® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **W:** Isatuximab. **I:** In Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierenden und refraktären multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei Therapielinien erhalten haben (darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor) und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Krankheit eingetreten ist. In Kombination mit Carfilzomid und Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits eine bis drei vorangegangene Therapielinien erhalten haben. **KI:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Histidin oder Polysorbat 80. **D:** 10 mg/kg Körpergewicht, intravenöse Injektion (i.v.) **VM:** Prämedikation mit Dexamethason, Paracetamol, sowie Diphenhydramin vornehmen. Bei erster Anwendung mit 25ml/h beginnen, bei Ausbleiben injektionsbedingter Reaktionen kann Infusionsrate langsam gesteigert werden. Bei Patienten, die eine Intervention benötigen (Grad 2, mäßige infusionsbedingte Reaktion), sollte erwogen werden, die Injektion vorübergehend zu unterbrechen und eine symptomatische Behandlung einzuleiten. Sobald sich die Symptome auf einen Grad ≤1 (leicht) gebessert haben, kann die Infusion mit einer Rate fortgesetzt werden, die der Hälfte der ursprünglichen Rate entspricht, unter engmaschiger Überwachung und ggf. einer symptomatischen Behandlung. Wenn die Symptome nach 30 Minuten nicht wieder aufgetreten sind, kann die Infusionsrate auf den Ausgangswert erhöht und dann schrittweise gesteigert werden. Wenn sich die Symptome nach Unterbrechung der Infusion nicht auf einen Grad ≤1 bessern, wenn sie trotz angemessener Behandlung anhalten oder sich verschlimmern, wenn sie eine stationäre Behandlung erforderlich machen oder lebensbedrohlich sind, ist die Behandlung endgültig zu unterbrechen. Bei Neutropenie Schweregrad 4 nächste Gabe aufschieben, bis Neutrophilen-Zellzahl bei mindestens $1,0 \times 10^9/L$ ist und Behandlungsplan anpassen. **IA:** SARCLISA kann den indirekten Antiglobulintest, Antikörpertests und den Antihumanglobulin-Test beeinträchtigen; daher vor der ersten Infusion Blutgruppe bestimmen und Screening-Tests durchführen. Mögliche Interferenz mit Serumproteinelektrophorese und Immunfixation im Rahmen der Überwachung von Protein M, siehe FI. **NW:** Infusionsreaktionen, Tumolyse-syndrom, Infektionen, Müdigkeit, Durchfall, Dyspnoe, Infektion der oberen Atemwege, Pneumonie, Bronchitis, Neutropenie, sekundäre primäre Krebserkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Herz- und Gefäßerkrankungen, Herpes Zoster. **P:** 100 mg/5 ml: Packung mit 1 oder 3 Durchstechflaschen zum Einmalgebrauch; 500 mg/25 ml: Packung mit 1 Durchstechflasche zum Einmalgebrauch. **AK:** A. **Zul-Inh.:** sanofi-aventis (Schweiz) sa, 3, Route de Montfleury, 1214 Vernier/GE. **Stand Info.:** Juli 2023. Weitere Informationen entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch.

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen siehe Fachinformation SARCLISA auf www.swissmedinfo.ch.

MAH: Sanofi-Aventis (Schweiz) AG · Route de Montfleury 3 · 1214 Vernier · Schweiz
Kontakt: Sanofi · +41 58 440 21 00 · contact.ch@sanofi.com · www.sanofi.ch

sanofi

Mehr auf
sanofi-oncology.ch

