

13.–17. September 2024

ESMO 2024

BARCELONA

Kongressausgabe der **info@ONCO-SUISSE**



EDITORIAL

Highlights vom ESMO-Kongress 2024 in Barcelona

Der jährliche Kongress der ESMO (European Society for Medical Oncology) zog in diesem Jahr erneut tausende Fachleute aus aller Welt an. Mit über 34 000 Besuchern und Besucherinnen aus 149 Ländern verwandelte sich Barcelona in den Mittelpunkt der onkologischen Fachwelt. Die spanische Metropole, bekannt für ihre reiche Kultur und vielfältige Kulinarik, bot dabei den idealen Rahmen für den Austausch neuester wissenschaftlicher Erkenntnisse.

In dieser Kongressausgabe möchten wir Ihnen einige der spannendsten Entwicklungen des Kongresses näherbringen. Besonders hervorzuheben sind dabei Beiträge aus der Schweiz, die in Barcelona prominent präsentiert werden konnten. Die Details finden Sie auf den kommenden Seiten. Ein anderes Highlight war die Einführung einer neuen Session am ESMO-Kongress: «Presidential Symposium III: Eyes to the Future». Hier wurden innovative Abstracts vorgestellt, die das Potenzial haben, die onkologische Praxis in naher Zukunft grundlegend zu verändern. Thematisch reichten die präsentierten Abstracts von der Anwendung künstlicher Intelligenz in der Onkologie über Ansätze zur Überwindung von Resistenzen bei Immuntherapien bis hin zu ersten Daten eines neuartigen Wirkmechanismus einer zielgerichteten Therapie.

Neben der Flut an neuen Daten fanden zudem viele inspirierende Diskussionen mit Kollegen und Kolleginnen statt. Bei einem dieser Gespräche ging es auch um das Programm der «info@ONCO-SUISSE»-

Zeitschrift. Wir freuen uns an dieser Stelle, auch eine Neuerung bekanntgeben zu können: ab 2025 wird die «info@ONCO-SUISSE» eine neue Rubrik enthalten, die von SHOOT (Swiss Haematologists and Oncologists of Tomorrow) gestaltet wird. Diese Initiative zielt darauf ab, jungen Onkologinnen und Onkologen sowie Hämatologinnen und Hämatologen eine Plattform zu bieten, um ihre Anliegen und Perspektiven einzubringen.

Dr. med. Eveline Daetwyler und ich werden den Inhalt dafür als Editoren überblicken und freuen uns bereits jetzt auf viele spannende Beiträge in dieser neuen Rubrik.

Wir wünschen viel Freude und inspirierende Erkenntnisse beim Lesen der Zeitung!

T. El Saadany

Dr. med. Tamer El Saadany



JETZT zugelassen für nmHSPC*



HANDELN SIE JETZT MIT XTANDI™ – JE FRÜHER, DESTO BESSER¹

Erfahren Sie mehr über die
Ergebnisse der EMBARK-Studie
Einfach QR-Code scannen



*Hochrisiko-BCR nach Primärtherapie

Abkürzungen: nmHSPC=nicht metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; BCR=biochemisches Rezidiv

Gekürzte Fachinformation von XTANDI™ Filmtabletten

Z: Gelbe runde Filmtabletten zu 40 mg Enzalutamid. **I:** 1. In Kombination mit LHRH-Agonisten zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (nmHSPC) und biochemischem Rezidiv (BCR), die ein hohes Risiko der Metastasierung haben (PSA-DT \leq 9 Monate) und nicht für eine Salvage-Bestrahlung in Frage kommen. 2. In Kombination mit einer Androgendeprivations-therapie (ADT) zur Behandlung von Männern mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC). 3. 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 \leq 10 Monate). 4. In Kombination mit LHRH-Agonisten zur Behandlung von Männern mit metastasiertem CRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, und bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. 5. In Kombination mit LHRH-Agonisten zur Behandlung von Männern mit metastasierendem 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. Beachten Sie die Hinweise zur Dosisanpassung in der vollständigen Fachinformation bei Patienten mit toxischen Wirkungen des Schweregrades \geq 3 oder unverträglichen Nebenwirkungen. Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. **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. **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, UGT1A1, P-gp, oder MRP2 sind, ist Vorsicht geboten. **UW:** Im Folgenden werden unerwünschte Wirkungen gemäss der MedDRA-Klassifikation aufgeführt, die in klinischen Studien beobachtet wurden: Sehr häufig (\geq 1/10): Infektionen, Hitzewallungen, Hypertonie, Frakturen, Ermüdung, Asthenie, Synkopen (Stürze); Häufig ($<$ 1/10, \geq 1/100): Angst, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Cauda equina Syndrom, Schwindel, Amnesie, Aufmerksamkeitsverminderung, Gedächtnisstörungen, Dysgeusie, Restless-Legs-Syndrom, kognitive Störungen, Ischämische Herzkrankheit, Diarrhöe, trockene Haut, Juckreiz, Hämaturie, Gynäkomastie. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIVIS (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 publizierten vollständigen Fachinformation unter www.swissmedicinfo.ch.

Astellas Pharma AG, Richtiring 28, 8304 Wallisellen. www.astellas.ch

Referenz: 1 Xtandi™ Fachinformation, www.swissmedicinfo.ch. | Die referenzierten Daten, resp. Publikationen werden auf Anfrage zur Verfügung gestellt.

05/2024 MAT-CH-XTD-2024-00001

Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Richard Cathomas



? Ihre Highlights am diesjährigen ESMO?

Aus uro-onkologischer Sicht war es besonders eindrücklich mitzuerleben, wie sich die Behandlungsmöglichkeiten für Patientinnen und Patienten mit Blasenkrebs rasant entwickeln. Sowohl im Bereich der nicht-muskelinvasiven Tumore als auch der muskelinvasiven und metastasierten Erkrankung wurden neue Therapieoptionen gezeigt, welche in naher Zukunft die Behandlung nachhaltig verbessern werden. Auch scheint man dem Ziel eines Blasenverlustes ohne Chirurgie und ohne Bestrahlung immer näherzukommen.

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

Im Bereich des Nierenzellkarzinoms wurden eigentlich keine nennenswerten Neuigkeiten gezeigt. Hier wurden in den vergangenen fünf Jahren derart grosse Fortschritte erzielt, dass es schwierig erscheint, das noch verbessern zu können. Insbesondere sind leider auch keine neuen Biomarker in Sicht. Interessant für die Zukunft ist das neue Wirkprinzip der Inhibition des VHL-HIF-2 α Stoffwechselweges mit der oralen Substanz Belzutifan. Als Monosubstanz sind die Ergebnisse jedoch noch nicht ganz überzeugend (Studie LITESPARK-005, LBA74).

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

Die grösste Bedeutung für die Praxis im Bereich der Uro-Onkologie hat sicher die NIAGARA Studie (LBA5). Diese wurde in der Presidentsession vorgestellt und ist auch gleichentags im NEJM publiziert worden. Die Studie zeigt, dass die Zugabe von Durvalumab (prä- und postoperativ) zur standardmässigen neoadjuvanten Chemotherapie mit Cisplatin/Gemcitabine beim operablen muskelinvasiven Blasenkarzinom das event-freie Überleben, die Rate an pathologischen Komplettremissionen sowie insbesondere auch das Gesamtüberleben signifikant verbessert. Dies stellt heute den neuen Standard dar. Spannend ist, dass die NIAGARA-Studie auf einer schweizerischen Studie der SAKK aufbaut (SAKK 06/17), welche dieselbe Therapiesequenz verwendet hat und bereits 2022 präsentiert wurde. Aktuell läuft in der SAKK die Nachfolgestudie (SAKK 06/19) bei

der ebenfalls perioperativ eine Immuntherapie verwendet wird. Patienten sollten nach Möglichkeit in dieser Studie behandelt werden.

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

Beim Blasenkarzinom sind verschiedene Biomarker für die Zukunft vielversprechend. Dies hängt auch mit der Entwicklung von verschiedenen neuen *antibody drug conjugates* (ADCs) zusammen. Insbesondere Her-2 wird in Zukunft eine prädiktive Rolle spielen können. Neben dem Mammakarzinom hat das Blasenkarzinom die nächsthöhere Expression für Her-2 und erste Studien mit Trastuzumab deruxtecan und mit Disitamab vedotin alleine und in Kombination mit Immuntherapie sehen sehr vielversprechend aus (Disitamab vedotin plus Pembrolizumab, Abstract 1967MO).

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

Die ctDNA wird im Blasenkarzinom sehr intensiv untersucht, vor allem im perioperativen Bereich. Es laufen einige adjuvante Studien, welche die Therapie vom Nachweis von ctDNA abhängig machen (u.a. IMvigor 011 mit Atezolizumab). Am ESMO wurde eine dänische Studie gezeigt, welche postoperativ serielle ctDNA Messungen durchführte. Bei Auftreten eines positiven ctDNA Nachweises wurde eine Therapie mit Atezolizumab begonnen. Damit konnte in 55 % wieder eine ctDNA Negativität erreicht werden und die Patienten hatten ein deutlich besseres Outcome (TOMBOLA Studie, abs 19500). Die ctDNA ist sicher prognostisch und erschien in dieser Studie prädiktiv. Jedoch fehlt noch der endgültige Beweis dafür.

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

Das Beispiel der NIAGARA Studie zeigt, dass in der Schweiz viele innovative Studien laufen, die durchaus zukünftige Standards vorwegnehmen. Es ist daher wichtig, dass der Forschungsplatz Schweiz weiterhin von der Community unterstützt wird, um den Patientinnen und Patienten auch in der Schweiz frühzeitigen Zugang zu den vielen Innovationen bieten zu können.

Eleonore E. Droux

Nierenzellkarzinom

Analyseergebnisse von LITESPARK-005 unterstützen Belzutifan als Behandlungsoption bei fortgeschrittenem ccRCC

Belzutifan verbesserte laut den Studienautoren signifikant das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Ansprechrate (ORR) im Vergleich zu Everolimus bei Patienten mit fortgeschrittenem ccRCC nach Immun-Checkpoint und antiangiogenen Wirkstoffen in LITESPARK-005 (NCT04195750).

Studiendesign

- ▶ Teilnahmberechtigt waren erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem ccRCC und 1-3 vorangegangenen systemischen Therapien mit ≥ 1 PD-(L)1-Inhibitor und ≥ 1 VEGFR-TKI.
- ▶ Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Belzutifan 120 mg oder Everolimus 10 mg QD bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zu inakzeptablen Nebenwirkungen.

Ergebnisse

- ▶ 746 Patienten wurden Belzutifan (n=374) oder Everolimus (n=372) zugewiesen.
- ▶ Beim FA (Datenschnittpunkt: 15. April 2024) betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 35,8 Monate (Bereich 26,9-49,2); 14,5 % der Patienten wurden weiterhin mit Belzutifan behandelt, gegenüber 1,4 % mit Everolimus.
- ▶ Der PFS-Vorteil blieb mit Belzutifan gegenüber Everolimus erhalten (median 5,6 Monate gegenüber 5,6 Monaten; HR 0,75; 95% CI 0,63-0,88); die geschätzte PFS-Rate nach 12 Monaten (33,7% gegenüber 17,6%) und nach 24 Monaten (17,5% gegenüber 4,1%) sprach für Belzutifan.
- ▶ Medianes OS Belzutifan 21,4 Monate vs. Everolimus 18,2 Mt. (HR 0,92; 95% CI 0,77-1,10; P=0,18).
- ▶ Die geschätzte OS-Rate betrug 67,9 % vs. 65,8 % nach 1 Jahr & 45,2 % vs. 41,2 % nach 2 Jahren.
- ▶ Die ORR stimmte mit früheren Berichten überein (22,7% vs. 3,5%).
- ▶ Der Median (Bereich) der DOR betrug 19,3 Monate (1,9+-40,1+) vs. 13,7 Monaten (3,8-29,5+).
- ▶ Weniger Patienten brachen die Behandlung mit Belzutifan (6,2 %) als mit Everolimus (15,3 %) aufgrund einer SAR ab, und die mediane Therapiedauer war mit Belzutifan länger (7,6 vs. 3,9 Mt.).
- ▶ Die Rate der TRAEs des Grades ≥ 3 (39,5 % vs. 40,0 %) war in beiden Gruppen ähnlich.

Fazit: Belzutifan zeigte weiterhin Vorteile bei PFS und ORR gegenüber Everolimus, obwohl laut den Studienautoren keine signifikante Verbesserung des OS beobachtet wurde. Bei einer Mindestnachbeobachtungszeit von mehr als 2 Jahren entsprach das Sicherheitsprofil von Belzutifan den früheren Berichten. Die endgültigen Analyseergebnisse von LITESPARK-005 unterstützen Belzutifan als Behandlungsoption bei fortgeschrittenem ccRCC nach einer Therapie mit PD-(L)1-Inhibitoren und VEGFR-TKI.

LBA74 – Abschliessende Analyse der Phase-3-Studie LITESPARK-005 zu Belzutifan im Vergleich zu Everolimus bei Teilnehmern (pts) mit vorbehandeltem fortgeschrittenem klarzelligem Nierenzellkarzinom (ccRCC). Brian I. Rini (Nashville, Vereinigte Staaten von Amerika, OH), et al.



Mammakarzinom

Hochwirksame HER2-gesteuerte Behandlung bietet die Möglichkeit einer sicheren Deeskalation der CT bei frühem HR+/HER2+ EBC

(Neo)-adjuvante CT+T+P-Kombinationen (18-24 Wochen) gelten laut den Studienautoren als Standardtherapie bei allen Patientinnen mit HER2-positivem EBC, unabhängig vom HR-Status.

- Obwohl CT-freie Anti-HER2-Kombinationen, z.B. mit ET, bei unselektierten Patientinnen mit sehr heterogener HR+/HER2+-Erkrankung mit niedrigeren Raten an pathologischem kompletten Ansprechen (pCR) verbunden sind (z.B. TP-II-pCR-Raten: 12 Wochen ET vs. Paclitaxel (Pac) +T+P: 23,7% vs. 56%), wurde eine bessere Sicherheit und vielversprechende Wirksamkeit in ausgewählten Untergruppen beobachtet.
- Darüber hinaus war die neoadjuvante 12xPac+T+P-Therapie in der WSG-ADAPT HR-/HER2+-Studie mit einem hervorragenden Überlebensergebnis verbunden.

Allerdings gibt es bisher keinen prospektiven Überlebensvergleich für ET+T+P im Vergleich zu einem deeskalierten CT-basierten Schema bei HR+/HER2+ EBC.

Studiendesign

- WSG-TP II ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte Phase-II-Studie, in der Patientinnen mit zentral bestätigtem HR+/HER2+ (ER und/oder PR>1%) EBC (klinische Stadien I-III) einer 12-wöchigen neoadjuvanten Standard-ET vs. Pac q1w sowohl +T+P gefolgt von Standard-ET +T+P für 1 Jahr (+/- adjuvante CT) zugeteilt wurden.
- Bei allen Patienten mit pCR (primärer Endpunkt) wurde der Verzicht auf eine weitere adjuvante CT empfohlen.

Ergebnisse

- 207 Patientinnen (55% postmenopausal, 58% cT2-4, 28% cN+) wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert (ET/CT: n=100/107).
- Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60 Monaten betragen die 5-Jahres-EFS-Raten von ET vs. CT +T+P 92,0% vs. 94,8% (HR=1,29, 95% CI: 0,26-2,32, p=0,65; von 13 EFS-Ereignissen waren nur 1 vs. 4 Fernrezidive oder Todesfälle als erstes Ereignis in der ET- vs. CT-Gruppe).
 - Die 5-Jahres-OS-Raten betragen 100% vs. 97,9% (n.s.).
 - Der positive cN+-Status war signifikant mit einem schlechteren EFS verbunden.
 - Eine zusätzliche CT nach pCR war nicht mit einem signifikanten Einfluss auf das OS verbunden.

Fazit

Die Autoren haben aussergewöhnlich gute Überlebensergebnisse bei HR+/HER2+ Früh-BC beobachtet, wenn diese mit neoadjuvanten ET oder Pac q1w (beide für 12 Wochen) + T+P behandelt wurden, gefolgt von adjuvanter pCR-gesteuerter CT und adjuvanter T+P+ET. Eine hochwirksame HER2-gesteuerte Behandlung bietet die Möglichkeit einer sicheren Deeskalation der CT bei frühem HR+/HER2+ EBC, laut den Studienautoren zumindest bei Patienten, die eine frühe pCR erreichen.

▼ TF

LBA17 - Überlebensergebnisse der neoadjuvanten endokrinen Therapie + Trastuzumab und Pertuzumab (ET+T+P) im Vergleich zur deeskalierten Chemotherapie (CT)+T+P bei Hormonrezeptor-positivem (HR+)/HER2+ Brustkrebs im Frühstadium (EBC): WSG-TP-II-Studie. Oleg Gluz (Mönchengladbach, Deutschland), et al.

NEW
for R/R DLBCL

For patients with R/R DLBCL
who are not eligible for or refuse ASCT¹

MINJUVI® + Lenalidomide
right after the first relapse

Almost 3 years of mOS^{2,a}

MINJUVI®
tafasitamab

MINJUVI is indicated in combination with lenalidomide followed by MINJUVI monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after at least one line of systemic CD20-targeted antibody therapy who are not eligible for autologous stem cell transplantation (ASCT).¹

^a 33,5 months of median overall survival (mOS); **R/R DLBCL**: relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma; **ASCT**: autologous stem cell transplantation

¹ MINJUVI Professional Information. See www.swissmedinfo.ch. ² Duell J et al., Long-term outcomes from the phase II L-MIND study of tafasitamab (MOR208) plus lenalidomide in patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, *Haematologica*. 2021; 106(9): 2417-26. All references are available upon request.

www.minjuvi.ch

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. For further information, see professional information MINJUVI on www.swissmedinfo.ch.

MINJUVI (tafasitamab), 200 mg powder for concentrate for solution for infusion.

I: MINJUVI is indicated in combination with lenalidomide followed by MINJUVI monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) after at least one line of systemic CD20-targeted antibody therapy who are not eligible for autologous stem cell transplantation (ASCT). **P:** MINJUVI must be administered by a healthcare professional experienced in treatment of cancer patients. The recommended dose is 12 mg of MINJUVI per kg body weight administered as an intravenous infusion. On cycles 1-3: Administer on days 1, 8, 15 and 22 with an additional dose on day 4 of cycle 1. From cycle 4 onwards: Administer on day 1 and 15 of each cycle. In addition, patients should self-administer lenalidomide capsules at the recommended starting dose of 25 mg daily on days 1 to 21 of each 28-day cycle for a maximum of 12 cycles. Dose adjustments due to adverse reactions are needed. **CI:** Hypersensitivity to tafasitamab or any of the excipients. **W/P:** Infusion-related reactions may occur. Patients should be monitored closely throughout infusion. Treatment can cause serious and/or severe myelosuppression. Monitor complete blood counts throughout treatment and prior to administration of each treatment cycle. Withhold MINJUVI based on the severity of the adverse reaction. Fatal and serious infections occurred. Administer MINJUVI to patients with an active infection only if the infection is treated appropriately and well controlled. Monitor patients closely for tumor lysis syndrome. QTc prolongation and syncope have been observed during treatment with MINJUVI. MINJUVI can cause fetal harm. Women of childbearing potential should be advised not to become pregnant during treatment. **IA:** No interaction studies have been performed for tafasitamab. **UE:** The most common adverse reactions (≥ 20%) were infections, neutropenia, anaemia and diarrhea. The most common serious adverse reactions (≥ 3%) were febrile neutropenia and pneumonia. For further information on UE, see www.swissmedinfo.ch. **Dispensing cat.:** A. **Revision date:** March 2022. **Marketing authorisation holder:** Incyte Biosciences International Sàrl, CH-1110 Morges. MINJUVI is under license from MorphoSys AG. Refer to www.swissmedinfo.ch for detailed information.

Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Silke Gillessen



? Sie haben am Presidential Symposium am ESMO die PEACE-3-Studie vorgestellt. Was wurde darin untersucht?

Die PEACE-3-Studie ist eine investigator-initiierte Studie, die von der EORTC durchgeführt wurde. Die Fragestellung war, ob die Kombination von Radium-223 mit Enzalutamid in der Erstlinientherapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) besser ist als Enzalutamid allein. Die eingeschlossenen Patienten hatten alle mCRPC mit Knochenmetastasen. Patienten mit viszeralen Metastasen wurden ausgeschlossen. Die Patienten konnten in der hormonsensitiven Phase entweder Taxane oder Abirateron erhalten hatten. Wichtig zu wissen ist, dass am Ende der Studie ca. 30% der Patienten Docetaxel und nur sehr wenige Abirateron erhielten. Zudem ist relevant, dass etwa nach Einschluss eines Viertels der Patienten die Ergebnisse einer anderen Studie veröffentlicht wurden. Diese ähnliche Studie testete die Kombination von Abirateron-Prednison mit Radium-223 gegen Abirateron-Prednison allein. In dieser Studie wurden vermehrt Knochenfrakturen festgestellt, in beiden Armen, aber vor allem im Kombinationsarm.

? Hat das Ihre Studie beeinflusst?

Ja, wir haben unsere Studie angepasst. Einerseits haben wir einen dringenden Sicherheitshinweis (Urgent Safety Letter) herausgegeben, um die Verwendung von Bone-Protecting-Agents (Knochen-schützenden Medikamenten) obligatorisch zu machen, und andererseits wurde ein DEXA-Scan zu Beginn der Studie durchgeführt, um Patienten mit Osteoporose auszuschliessen.

? Wie lauten die Studienergebnisse?

Die Ergebnisse der Studie waren positiv. Der primäre Endpunkt war das radiologisch progressionsfreie Überleben (rPFS), welches im Kombinationsarm statistisch signifikant verbessert war. Einer der wichtigsten sekundären Endpunkte war das Gesamtüberleben. Dieses war ebenfalls statistisch signifikant verlängert, mit einer Hazard Ratio von 0,69 – der gleichen wie beim rPFS. Obwohl das Ergebnis im Log-Rank-Test statistisch signifikant war, ist dieser Test für nicht-proportionale Hazard-Verhältnisse, wie in unserem Fall (sichtbar auch durch das Kreuzen der Überlebenskurven), nicht ideal. Daher

haben wir zusammen mit dem IDMC beschlossen, die Analyse des Gesamtüberlebens bis zur finalen Auswertung fortzusetzen.

? Gab es therapiebedingte Nebenwirkungen?

Die Toxizität im Kombinationsarm war erhöht, aber beherrschbar. Wir beobachteten eine moderate Erhöhung von Grad III- oder IV-Toxizität. Am häufigsten waren Müdigkeit, Frakturen, Anämie und Neutropenie. Die häufigste Nebenwirkung von Grad 3-4 war Hypertonie, und diese trat in beiden Behandlungsarmen etwa gleich häufig auf, was wahrscheinlich auf das Enzalutamid zurückzuführen ist. Das zeigt, dass wir besonders auf Bluthochdruck achten müssen, da die Rate etwa bei 30% lag. Insgesamt könnte diese Studie einen neuen Behandlungsstandard für mCRPC darstellen. Eine Schwäche der Studie besteht jedoch darin, dass nur wenige Patienten eingeschlossen wurden, die in der hormonsensitiven Phase nur ADT oder ADT und Docetaxel erhalten haben. In der Schweiz sehen wir häufig, dass Patienten mit progredienter Erkrankung bereits eine Kombinationstherapie mit einem sogenannten ARPI (Abirateron, Enzalutamid oder Apalutamid) erhalten haben, und es ist unklar, ob die Ergebnisse auf diese Patienten extrapoliert werden können. Global gesehen wissen wir jedoch, von „real life data“, dass etwa 50% der Patienten in den USA in der hormonsensitiven Phase ADT als Monotherapie erhalten.

? Welche Punkte müssen nun weiter vertieft werden?

Eine weitere Frage ist sicherlich, wie es mit den Bone-Protecting-Agents weitergeht. Müssen wir sie monatlich verabreichen, wie wir es in dieser Studie getan haben? Oder wäre auch ein geringeres Dosierungsintervall ausreichend? Hierbei möchte ich die SAKK-Studie ansprechen. Da zum Zeitpunkt unserer Anpassung nur Daten für die monatliche Anwendung zur Reduktion skelettbezogener Ereignisse in der mCRPC Situation vorlagen, haben wir dies empfohlen. Wir werden jedoch die Frakturen in der Studie noch sehr genau analysieren. Handelt es sich um osteoporotische Frakturen? Tritt der Bruch an Stellen auf, an denen Metastasen vorhanden sind? Wir werden die Situation bei den Patienten untersuchen, die Bisphosphonate erhalten haben, ebenso wie bei den Patienten, die Denosumab erhielten. Ausserdem werden wir die Rate von Osteonekrose des Kiefers (ONJ) genau untersuchen, da auch Radium-223 ONJ verursachen kann.

Prof. Dr. med. Roger von Moos

Prostatakarzinom

Zugabe von 6 Zyklen Ra223 zu Enzalutamid als Erstlinientherapie für mCRPC verbessert signifikant rPFS

PEACE-3, eine kooperative Studie von EORTC/CTI/CUOG/LACOG/UNICANCER, untersucht laut den Studienautoren, ob die Kombination von Enzalutamid und Ra223 (ENZ-RAD) das Fortschreiten der Krebserkrankung bei Patienten mit mCRPC gegenüber Enzalutamid allein (ENZ) verbessert.

Studiendesign

- ▶ 446 Männer (median 70-jährig) mit mCRPC und Knochenmetastasen wurden im Verhältnis 1:1 zu ENZ oder ENZ-RAD randomisiert.

Ergebnisse

- ▶ Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 42,2 Monate (mo); 87,9% der Patienten im ENZ-RAD-Arm, die mit Ra223 begannen, schlossen die geplanten 6 Zyklen ab.
- ▶ Die Hazard Ratio (HR) für rPFS betrug 0,69 (95% CI 0,54-0,87; p=0,0009), mit einem medianen rPFS von 16,4 (95%CI 13,8-19,2) Monaten im ENZ-Arm und 19,4 (95%CI 17,1-25,3) Monaten im ENZ-RAD-Arm.
- ▶ Die HR für das OS betrug 0,69 (95% CI 0,52-0,90; p=0,0031), mit einem medianen OS in der vorgeplanten Zwischenanalyse, die bei 80% der Ereignisse durchgeführt wurde, von 35,0 (95%CI 28,8-38,9) Monaten in der ENZ-Gruppe und 42,3 (95%CI 36,8-49,1) Monaten in der ENZ-RAD-Gruppe.

Verträglichkeit

- ▶ Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE) \geq Grad 1 wurden bei 96,4% und 100%, \geq Grad 3 bei 55,8% und 65,6% der Patienten im ENZ- bzw. ENZ-RAD-Arm gemeldet.
- ▶ Die häufigsten TEAE \geq Grad 3 in der ENZ-RAD-Gruppe waren Bluthochdruck (34%), Müdigkeit (6%), Anämie (5%) und Neutropenie (5%).
- ▶ Keine TEAE \geq Grad 3 war in der ENZ-RAD-Gruppe um mehr als 5% häufiger als in der ENZ-Gruppe.

Fazit: PEACE-3 zeigt laut den Studienautoren, dass die Zugabe von 6 Zyklen Ra223 zu Enzalutamid als Erstlinientherapie für mCRPC das rPFS signifikant verbessert. Eine Zwischenanalyse zeigt einen statistisch signifikanten OS-Vorteil zugunsten der ENZ-RAD-Kombination, und eine endgültige OS-Analyse wird zur weiteren Bestätigung dieses Ergebnisses durchgeführt werden.

TF

LBA1 - Eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie zum Vergleich von Enzalutamid mit einer Kombination aus Radium-223 (Ra223) und Enzalutamid bei asymptomatischen oder leicht symptomatischen Patienten mit Knochenmetastasen bei kastrationsresistentem Prostatakrebs (mCRPC): Erste Ergebnisse von EORTC-GUCG 1333/PEACE-3. Silke Gillessen (Bellinzona, Schweiz), et al.

Prostatakarzinom

177Lu-PNT2002 verbesserte rPFS, ORR, PSA50 und HRQoL

Metastasierendes kastrationsresistentes Prostatakarzinom (mCRPC) ist laut den Studienautoren eine tödliche Erkrankung mit erheblichem ungedecktem Bedarf. 177Lu-PNT2002 ist ein Beta-emittierendes Radioisotop, das an einen niedermolekularen Liganden gebunden ist, der gegen PSMA gerichtet ist.

Studiendesign

- ▶ SPLASH ist eine offene Phase-3-Studie, in die PSMA-PET-positive Patienten (pts) mit mCRPC aufgenommen wurden, die eine ARPI-Therapie hinter sich haben und keine Chemotherapie für kastrationsresistente Erkrankungen erhalten haben.
- ▶ Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder 177Lu-PNT2002 (6,8 GBq IV q8w bis zu 4 Zyklen) oder ein anderes ARPI.
- ▶ Ein Wechsel von einem alternativen ARPI zu 177Lu-PNT2002 war nach einer durch das BICR bestätigten Krankheitsprogression möglich.

Ergebnisse

- ▶ Von 488 Patienten, die mit PSMA-PET untersucht wurden, waren 90,4% PSMA-positiv; 412 wurden auf 177Lu-PNT2002 (n=276, Median 4 Zyklen) oder alternative ARPI (n=136) randomisiert.
- ▶ Demografische Daten und Ausgangscharakteristika waren zwischen 177Lu-PNT2002 und ARPI gut ausgeglichen: ECOG-Status 0: 58,7% vs. 55,9%; M0-Status: 10,1% bzw. 11,0%.
- ▶ Die Crossover-Rate betrug 84,6% (77/91). Der primäre Endpunkt rPFS (mos, (95% CI)) war bei den Patienten, die 177Lu-PNT2002 erhielten, besser (9,5, (7,4, 10,0)) als bei ARPI (6,0, (4,7, 7,9)) (HR (95% CI): 0,71 (0,55, 0,92), p=0,0088).

Verträglichkeit

- ▶ Die Inzidenz von TEAEs, die zu einem Behandlungsabbruch führten, und von TEAEs des Grades \geq 3 war bei 177Lu-PNT2002 im Vergleich zu ARPI geringer ((5/269) 1,9% vs. (8/130) 6,2% bzw. 30,1% vs. 36,9%).
- ▶ Die häufigsten TEAEs von 177Lu-PNT2002 waren Müdigkeit (53,5%), Mundtrockenheit (37,2%) und Übelkeit (31,2%).

Fazit: 177Lu-PNT2002 war laut den Studienautoren gut verträglich und verbesserte rPFS, ORR, PSA50 und HRQoL bei Patienten mit PSMA-positivem mCRPC in der Prä-Chemotherapie-Situation im Vergleich zu alternativen ARPI.

TF

LBA65 - Wirksamkeit von 177Lu-PNT2002 bei PSMA-positivem mCRPC nach Fortschreiten der Erkrankung unter einem Androgenrezeptor-Signalweg-Inhibitor (ARPI) (SPLASH). Oliver Sartor (Rochester, Vereinigte Staaten von Amerika, LA), et al.

Melanom

Resektables, makroskopisches Melanom Stadium III:
Neoadj IPI + NIVO mit verbessertem DMFS und EFS im
Vergleich zu adj NIVO

In einer ersten Zwischenanalyse mit einer medianen FU von 10 Monaten zeigte die Phase-3-Studie NADINA laut den Studienautoren ein signifikant verbessertes ereignisfreies Überleben (EFS) von neoadjuvantem (neoadj) Ipilimumab (IPI) plus Nivolumab (NIVO) im Vergleich zu adjuvantem (adj) NIVO bei resektablem, makroskopischem Melanom im Stadium III (1-Jahres-EFS 83,7 % vs. 57,2 %, HR 0,32 [99,9 % CI 0,15-0,66, p<0,0001]). Hier berichten die Autoren über das aktualisierte EFS und das fernmetastasenfreie Überleben (DMFS).

Studiendesign

- ▶ Patienten mit resektablem, makroskopischem Melanom im Stadium III wurden randomisiert und erhielten entweder neoadj IPI 80mg + NIVO 240mg (2x, q3w), gefolgt von einer therapeutischen Lymphknotendissektion (TLND; 212 pts) oder eine TLND im Vorfeld, gefolgt von adj NIVO (480mg, 12x, q4w; 211 pts).
- ▶ Im Neoadj-Arm wurde die anschließende adjuvante Behandlung im Falle eines grossen pathologischen Ansprechens (MPR; ≤10% lebensfähiger Tumor) unterlassen.
- ▶ EFS und DMFS wurden anhand eines Cox-Regressionsmodells analysiert. Das Melanomstadium (ypTNM) wurde nach dem AJCC-Staging-System (8. Auflage) bewertet.

Ergebnisse

- ▶ Die mediane FU betrug 15,4 Monate bei Datenschluss am 12. Juli 2024.
- ▶ Nach 18 Monaten war das EFS in der Neoadj-Gruppe im Vergleich zur adj. Gruppe verbessert (80,8 % gegenüber 53,9 %, bereinigte HR 0,32 [95 % CI 0,22-0,48], nominal p<0,0001), ebenso wie das DMFS (85,7 % gegenüber 62,4 %, bereinigte HR 0,37 [95 % CI 0,24-0,57], nominal p<0,0001).
- ▶ Die geschätzten Raten für das rezidivfreie Überleben (RFS) waren in der Neoadj-Gruppe in den Untergruppen der Stadien IIIB (89,4 % [95 % CI 82,3-97,0] gegenüber 64,1 [95 % CI 54,3-75,7]) und IIIC (78,0 % [95 % CI 68,8-88,4] gegenüber 43,6 % [95 % CI 33,5-56,8]) höher.
- ▶ Die Untergruppe im Stadium IIID war für eine Analyse zu klein (11 vs. 8 Patienten).

Fazit: Neoadj IPI + NIVO bei resektablem, makroskopischem Melanom im Stadium III führt laut den Studienautoren zu einem verbesserten DMFS und EFS im Vergleich zu adj NIVO. Dieser EFS-Vorteil wird auch beim Melanom im Stadium IIIB und IIIC beobachtet. Hohe RFS- und DMFS-Raten wurden bei Patienten mit einer MPR oder radiologischen CR oder PR beobachtet.

TF

LBA42 - Fernmetastasenfreies Überleben von neoadjuvantem Nivolumab plus Ipilimumab im Vergleich zu adjuvantem Nivolumab bei resezierbarem, makroskopischem Melanom im Stadium III: Die NADINA-Studie. Minke W. Lucas (Amsterdam, Niederlande), et al.

Melanom

CheckMate 067-Studie: Potenzial für Heilung

In der CheckMate 067-Studie wurde bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom laut den Studienautoren ein verbessertes Überleben mit Nivolumab plus Ipilimumab (NIVO + IPI) oder NIVO allein gegenüber IPI nachgewiesen.

Die Autoren stellen nun die endgültigen Ergebnisse von CheckMate 067 vor (Mindestüberlebenszeit von 10 Jahren), die längsten, die in einer Phase-3-Studie zu einer Therapie auf der Grundlage des antiprogrammierten Todes (PD)-1 bei einer beliebigen Tumorart berichtet wurden.

Studiendesign

- ▶ Patienten mit unbehandeltem fortgeschrittenem Melanom (N = 945) wurden nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1: 1 und stratifiziert nach PD-Ligand (L)1-Status, BRAF-Mutationsstatus und Metastasierungsstadium erhielten NIVO (1 mg/kg) + IPI (3 mg/kg) Q3W für 4 Dosen, gefolgt von NIVO (3 mg/kg) Q2W; NIVO (3 mg/kg) Q2W + Placebo; oder IPI (3 mg/kg) Q3W für 4 Dosen + Placebo bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder inakzeptabler Toxizität.

Ergebnisse

- ▶ Nach einer Mindestdauer von 10 Jahren betrug das mediane OS mit NIVO + IPI 71,9 Monate, mit NIVO 36,9 Monate und mit IPI 19,9 Monate.
- ▶ Die OS-HR betrug 0,53 (95% CI, 0,44-0,65) für NIVO + IPI vs. IPI und 0,63 (0,52-0,76) für NIVO vs. IPI, und der Nutzen war in allen Untergruppen (einschliesslich PD-L1-Expression und BRAF-Mutationsstatus) gleich.
- ▶ Medianes MSS NIVO + IPI (> 120 Mt.) nicht erreicht (NR), NIVO 49,4 Mt. und IPI 21,9 Mt.
- ▶ Bei Patienten, die ein PFS von ≥ 3 Jahren hatten, lag die 10-Jahres-MSS-Rate bei 96 % mit NIVO + IPI, 97 % mit NIVO und 88 % mit IPI.
- ▶ 8 Patienten, 4 im NIVO + IPI-Arm und 4 im NIVO-Arm, mit Progression > 60 Monate nach der f/u.
- ▶ Bei den Patienten im NIVO + IPI-Arm, die die Behandlung während der Induktion aufgrund eines behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisses abbrachen, waren die 10-Jahres-OS-Raten die gleichen wie in der ITT-Gruppe (43 %) und die MSS-Raten waren ähnlich (50 % vs. 52 %).

Fazit: Die Endergebnisse der CheckMate 067-Studie zeigen laut den Studienautoren weiterhin einen anhaltenden, langfristigen Überlebensvorteil für alle Untergruppen in den NIVO-haltigen Studienarmen und unterstreichen, wie Checkpoint-Inhibitoren die Langzeitprognose für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom verändert haben. Bei Patienten, die auf diese Behandlungen ansprechen, besteht nun laut den Studienautoren ein Potenzial für Heilung.

TF

LBA43 - 10-Jahres-Überlebensergebnisse aus der Phase-III-Studie CheckMate 067 mit Nivolumab plus Ipilimumab bei fortgeschrittenem Melanom. James Larkin (London, Vereinigtes Königreich), et al.

Urothelkarzinome

Perioperatives D plus NAC führte zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserung
von EFS und OS

Die Behandlung von muskelinvasivem Blasenkrebs (MIBC) für Patienten, die für Cisplatin in Frage kommen, umfasst eine neoadjuvante Chemotherapie (NAC), gefolgt von einer radikalen Zystektomie (RC). Die Autoren untersuchten Durvalumab (D) in Kombination mit NAC, gefolgt von RC und adjuvanter D bei Patienten mit MIBC.

Studiendesign

- ▶ NIAGARA (NCT03732677) ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-3-Studie, in die Patienten mit MIBC (cT2-T4aNO/1MO), die für eine radikale Zystektomie vorgesehen sind, aufgenommen wurden.
- ▶ Die Patienten wurden randomisiert (1:1) und erhielten entweder neoadjuvantes D (1500 mg IV Q3W) und NAC (Cisplatin + Gemcitabin IV Q3W) für 4 Zyklen, gefolgt von RC und dann adjuvanter D-Monotherapie (1500 mg IV Q4W) für 8 Zyklen (D-Arm) oder NAC gefolgt von RC allein (Vergleichsarm).
- ▶ Hier präsentieren die Autoren eine vorab geplante Zwischenanalyse des EFS und OS (Datenschnitt [DCO] Apr 2024). Die formale pCR-Analyse (DCO Jan 2022) war statistisch nicht signifikant.

Ergebnisse

- ▶ Insgesamt wurden 1063 Patienten randomisiert (533 D-Arm; 530 Komparator-Arm).
- ▶ Die mediane EFS-Nachbeobachtungszeit bei den zensierten Patienten betrug 42,3 Monate (Bereich 0,03-61,3).
- ▶ EFS und OS waren im D-Arm signifikant länger als im Vergleichsarm (EFS HR 0,68 [95% CI 0,56-0,82], p<0,0001; OS HR 0,75 [95% CI 0,59-0,93], p=0,0106).

- ▶ Die RC wurde bei 88 % (D-Arm) und 83 % (Vergleichsarm) der Patienten abgeschlossen.
- ▶ Nach der RC begannen 383/469 Patienten (82 %) mit der adjuvanten Behandlung mit D.

Verträglichkeit

- ▶ Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (UE) des Grades 3/4 traten bei 41 % der Patienten in jedem Arm auf.
- ▶ SARs, die zum Abbruch der neoadjuvanten Behandlung führten, wurden bei 15 % der Patienten in beiden Armen gemeldet; 8 % brachen die adjuvante Behandlung mit D aufgrund von SARs ab.

Fazit: Perioperatives D plus NAC führte laut den Studienautoren zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserung von EFS und OS im Vergleich zu NAC allein, und die Hinzufügung von neoadjuvantem D beeinträchtigte nicht die Fähigkeit zum Abschluss der RC bei Patienten mit MIBC. Das Sicherheitsprofil war mit den einzelnen Wirkstoffen konsistent.

TF

LBA5 - Eine randomisierte Phase-III-Studie mit neoadjuvantem Durvalumab plus Chemotherapie, gefolgt von radikaler Zystektomie und adjuvantem Durvalumab bei muskelinvasivem Blasenkrebs (NIAGARA). Presenter: Thomas B. Powles (London, Vereinigtes Königreich), et al.

Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Reinhard Dummer



? Ihre Highlights am diesjährigen ESMO?

Auf der European Society of Medical Oncology im September 2024 in Barcelona wurden wieder sehr spannende und wichtige Ergebnisse zur Behandlung von Melanomen und anderen Hauttumoren vorgestellt. Die wichtigsten Ergebnisse waren sicherlich die 10-Jahres-Überlebensdaten zur Behandlung des fortgeschrittenen metastasierenden Melanoms. Dabei wurden Ergebnisse zur Behandlung mit Nivolumab und Ipilimumab versus Ipilimumab versus Nivolumab allein vorgestellt. Hier zeigt sich die Stabilität des Behandlungserfolgs. Bei Patienten, die nach 3 Jahren keine Krankheitsprogression

gezeigt haben, bleibt die Krankheit auch nach 10 Jahren praktisch immer stabil. Wir gehen davon aus, dass diese Patienten geheilt worden sind. Mit der Kombinationsbehandlung liegt die 10-Jahres-Überlebensrate für das melanomspezifische Überleben bei über 50%. Solche Zahlen sind wirklich ein dramatischer Fortschritt. Sehr spannend waren auch die Überlebensdaten der KEYNOTE-006-Studie, die die Behandlung mit Pembrolizumab mit der damaligen Standardbehandlung, der Monotherapie mit Ipilimumab, verglichen hat. Hier zeigt sich ein deutlicher Vorteil für die Patienten, die Pembrolizumab erhalten haben. 34% aller Patienten sind hier nach 10 Jahren noch am Leben. Im Vergleich lag die Überlebensrate der mit Ipilimumab behandelten Patienten bei etwas über 20%.

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

Die dieses Jahr vorgestellten Ergebnisse waren wenig überraschend. Die Langzeitergebnisse der Studien im fortgeschrittenen Melanom (Stadium 4) bestätigten den Trend, der nach 5 und 7 Jahren bereits publiziert worden ist. Auch bei den vorgestellten Studien zur adjuvanten Therapie im Stadium II mit Nivolumab oder Pembrolizumab zeigten sich konsistente Ergebnisse im Vergleich zu den vor 1-2 Jahren vorgestellten Daten. Die adjuvante Therapie mit einem Anti-PD-1-Antikörper führt zu einem deutlichen und über die Jahre konsistenten positiven Effekt. Dabei werden sowohl lokoregionale als auch Fernmetastasen verhindert. Grosse Diskussionen gibt es momentan zur adjuvanten Therapie in diesem frühen Stadium, da inzwischen weitere Ergebnisse zur neoadjuvanten Therapie vorgestellt wurden, die einen erstaunlich hohen Satz an rezidivfreiem Überleben nach neoadjuvanten Therapien zeigen. Bei vielen dieser Patienten wurde die neoadjuvante Therapie nur über einen kurzen Zeitraum (2 Infusionen) durchgeführt.

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

Besonders hervorzuheben sind die konsistent guten Ergebnisse zur neoadjuvanten Therapie. Hier gibt es grosse Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit der zielgerichteten

Behandlungen und der Immunbehandlungen. Aufgrund der heute vorhandenen Daten muss auf jeden Fall eine neoadjuvante Immuntherapie bevorzugt werden. Diese Therapie ist so wirksam, dass diskutiert wird, ob die Durchführung der Sentinellymphknotenbiopsie möglicherweise die Effektivität der neoadjuvanten Therapie vermindert und damit eine wichtige Therapieoption verhindert. Für die Beratung von fortgeschrittenen Patienten mit Melanom sind die neu vorgestellten 10-Jahres-Überlebensdaten sehr relevant. Wir können nun heute auf Basis dieser Daten kommunizieren, dass ein Grossteil der Patienten durch den Einsatz der Immuntherapie geheilt werden kann.

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

Ganz aktuell wird die Rolle der Interferonsignatur im Tumorgewebe eines befallenen Lymphknotens diskutiert. Patienten mit dieser Signatur haben ein sehr gutes Ansprechen auf eine Monotherapie. Patienten ohne diese Signatur werden voraussichtlich besser von einer kombinierten Therapie profitieren. Beim Melanom könnte auch das Vorliegen einer N-RAS-Mutation immer wichtiger werden. Inzwischen werden sogenannte BRAF-Inhibitoren Typ II entwickelt, die unterhalb von N-RAS das Onkogen BRAF hemmen können. Sehr interessant sind auch die sogenannten Protacs. Diese neuen Medikamente degradieren Proteine und werden unter anderem auch für die Reduktion der Expression von BRAF entwickelt.

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

Diese Untersuchungen werden beim Melanom immer wichtiger. Beim Melanom der Aderhaut, unter der Behandlung mit Tebentafusp, führen wir sie heute schon routinemässig durch. Aber auch bei der Behandlung mit anderen Immuntherapien oder mit zielgerichteten Behandlungen helfen sie bei der Therapieentscheidung. Inzwischen sind in der Schweiz auch entsprechende Tests akkreditiert und werden in Einzelfällen von den Krankenkassen übernommen. Die Kosten dafür sind im Vergleich zu den Konsequenzen, zum Beispiel bezüglich eines vorzeitigen Behandlungsabbruchs, sehr gering.

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

In einigen Bereichen ist die Schweiz gut vertreten. Insgesamt aber entspricht die Vertretung der Schweiz nicht dem grossen Potenzial an klinischer und translationaler Forschung, das in der Schweiz vorhanden ist. Wir in Zürich sind besonders stolz darauf, dass wir von Anfang an in der Entwicklung von Ipilimumab beteiligt waren. Wir haben bereits im Jahr 2005 den ersten Patienten mit diesem Medikament in der Monotherapie behandelt und waren dann beteiligt an der Kombinationsstudie Ipilimumab und Nivolumab, die jetzt die fantastischen 10-Jahres-Überlebensraten gezeigt hat.

► Eleonore E. Droux

Melanome

Neoadjuvante ICI-Kombination mit beispiellosem und dauerhaftem Überlebensvorteil

Die neoadjuvante Therapie ist laut den Studienautoren der Standard der Behandlung für resektable Melanome im Stadium \geq IIIB. Im Jahr 2021 veröffentlichte das International Neoadjuvant Melanoma Consortium eine gepoolte Analyse von 196 Melanompatienten, die mit einer neoadjuvanten Immuntherapie (ICI) oder einer BRAF/MEK-Therapie behandelt wurden.

Hier stellen die Autoren eine aktualisierte Überlebensanalyse einer erweiterten Kohorte vor.

Studiendesign

- Klinische, radiologische, histopathologische und Überlebensdaten wurden für Patienten mit resektablem Melanom im Stadium \geq IIIB erhoben, die im Rahmen einer klinischen Studie oder in der Routineversorgung eine neoadjuvante Therapie erhielten.
- Zu den Ergebnissen gehörten die Rate des pathologischen Hauptansprechens (MPR), das ereignisfreie Überleben (EFS; Progression vor der Operation, Rezidiv nach der Operation oder Tod) und das rezidivfreie Überleben (RFS).

Ergebnisse

- Es wurden Daten von 818 Patienten mit einem Melanom im Stadium \geq IIIB erhoben, davon 633 (77%) Patienten aus der Studie und 185 (23%) aus der realen Welt.
- Medianes Alter 59 Jahre (Bereich 18-92), 38% Frauen, 45% IIIB, 38% IIIC, 2% IIID, 11% IIIB-D undefiniert und 2% IV.

- Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 3,0 Jahre (Spanne: 0,05-11 Jahre).
- Die Patienten erhielten neoadjuvante ICI (N=610; 169 PD1 allein, 351 PD1+CTLA4, 59 PD1+LAG3, 27 PD1+andere IO, 4 CTLA4 allein), BRAF/MEK (N=88) oder ICI + Target Therapy (TT) (N=120).
- Die MPR- und RFS-Raten (für Patienten, die sich einer TLND oder Indexknotenresektion unterzogen) sowie die EFS-Raten (für die Gesamtpopulation) unterschieden sich je nach Behandlungsschema.
- In der ICI-Kohorte betrug das 3-Jahres-EFS 64% (95% CI 55-7367) mit PD1 allein, 76% (95% CI 72-81) mit PD1+CTLA4 und 82% (95% CI 70-95) mit PD1+LAG3.
- Bei Patienten mit PD1+anderem IO (mediane Nachbeobachtungszeit 1,7 Jahre [Bereich 0,7-3,2]) betrug das 1,5-Jahres-EFS 95% (95% KI 86-100).

Fazit: Die neoadjuvante ICI-Kombination bietet laut den Studienautoren einen beispiellosen und dauerhaften Überlebensvorteil für Patienten mit resektablem Melanom im Stadium \geq IIIB, insbesondere für diejenigen, die eine MPR erreichen. Diejenigen mit pNR und wahrscheinlich pPR benötigen alternative Ansätze.

► TF

LBA41 - Langzeitüberleben mit neoadjuvanter Therapie beim Melanom: Aktualisierte gepoolte Analyse des Internationalen Konsortiums für neoadjuvante Melanomtherapie (INMC). Georgina V. Long (Sydney, Australien, NSW), et al.



Zervixkarzinom

PARPi allein führte zu besseren Ergebnissen als erwartet

Obwohl viele Patientinnen mit rezidivierendem Ovarialkarzinom auf eine platinbasierte Therapie ansprechen, ist laut den Studienautoren die Dauer des Nutzens oft kurz.

- Eine Erhaltungstherapie mit Olaparib, einem Poly-ADP-Ribose-Polymerase-Inhibitor (PARPi), oder Cediranib, einem Rezeptor-Inhibitor für den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor, verlängert das progressionsfreie Überleben (PFS).

Im Rahmen von ICON9 wurden diese Wirkstoffe in Kombination untersucht.

Studiendesign

- ICON9, eine internationale akademische Phase-III-Studie, randomisierte (1:1) Patientinnen mit hochgradigem platinempfindlichem rezidivierendem Ovarialkarzinom, die auf eine Chemotherapie ansprechen, zur oralen Erhaltungstherapie mit Olaparib 300 mg zweimal täglich allein (O) oder mit Cediranib 20 mg einmal täglich (O+C). Die Stratifizierung erfolgte nach Land, Tumor-BRCA (tBRCA), vorherigem Bevacizumab, platinfreiem Intervall und Operation beim Rezidiv.

- Eine vorherige PARPi-Behandlung war nicht zulässig.

Ergebnisse

- 337 Patientinnen aus 48 Zentren in 4 Ländern wurden randomisiert (Aug2018-Feb2023).
- das mediane Alter lag bei 63 Jahren (Bereich: 34-85) und 77,2 % waren tBRCA-Wildtyp (wt).
- Bei einem medianen Follow-up von 37,0 Monaten (mo) betrug das mediane PFS 13,9 vs. 11,0 mo (HR=0,84, 95%CI:0,65-1,07, p=0,24) und das mediane OS 37,2 vs. 37,8 mo (HR=0,92, 95%CI:0,67-1,25, p=0,81) in O+C bzw. O.
- Die eingeschränkte mediane Überlebenszeit (RMST) zeigt, dass O+C in den ersten 24 Mt. im Durchschnitt 1,9 Mt. (95%CI:0,2-3,6) länger progressionsfrei war als O (14,7 vs. 12,8 Mt.).
- In der tBRCAwt-Gruppe (n=260) betrug die PFS-HR=0,77 (95%CI:0,58-1,01) und die OS-HR=0,95 (95%CI:0,67-1,35).
- Bei O+C traten mehr unerwünschte Ereignisse vom Grad ≥ 3 auf (60,7 % gegenüber 36,6 %); im Median wurden 11 (Bereich: 0-55) bzw. 8 (0-51) Zyklen O+C oder O verabreicht.

Fazit: Die Erhaltungstherapie O+C verbesserte laut den Studienautoren die Wirksamkeit im Vergleich zu O nicht. PARPi allein führte zu besseren Ergebnissen als erwartet. Die translationale Arbeit zur Identifizierung von Patienten, die am meisten von diesem Ansatz profitieren könnten, ist noch nicht abgeschlossen.

▼ TF

LBA33 - ICON9: internationale randomisierte Phase-III-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit einer Erhaltungstherapie mit Olaparib und Cediranib oder Olaparib allein bei Patientinnen mit wieder auftretendem platinempfindlichem Eierstockkrebs nach Ansprechen auf eine platinhaltige Chemotherapie. Shibani Nicum (London, Vereinigtes Königreich), et al.

Response that matters with Lenvatinib

KISPLYX®
(lenvatinib) capsules



Renal cell carcinoma (RCC)

- in combination with pembrolizumab¹
- in combination with everolimus¹

LENVIMA®
(lenvatinib) capsules



Endometrial carcinoma pMMR (EC) in combination with pembrolizumab²



Hepatocellular carcinoma (HCC)²



Differentiated thyroid cancer (DTC)²

For more information
please visit: [EisaiPro.eu/en-ch](https://www.eisai.com/pro/en-ch)



References: 1. Product Information Kisplyx®, www.swissmedicinfo.ch. 2. Product Information Lenvima®, www.swissmedicinfo.ch.

For the full indications, corresponding dosages and treatment recommendations, please refer to the full product information of Lenvima® and Kisplyx® published on www.swissmedicinfo.ch.

Lenvima® (lenvatinib) 4mg and 10mg capsules. **I:** Progressive, locally advanced or metastatic differentiated thyroid carcinoma (DTC) refractory to radioactive iodine. Advanced or unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). Advanced endometrial carcinoma without high microsatellite instability (MSI-H) or deficient DNA mismatch repair (dMMR) (EC). **P:** Lenvatinib monotherapy: DTC 24 mg; HCC 12 mg, patients weighing less than 60kg; 8 mg. Lenvatinib in combination with pembrolizumab: EC 20 mg.

Kisplyx® (Lenvatinib) Capsules, 4 mg and 10 mg. **I:** Renal cell carcinoma (RCC): in combination with pembrolizumab for the first-line treatment of advanced (unresectable or metastatic) renal cell carcinoma in adult patients with intermediate/poor risk profile; in combination with everolimus for the treatment of adult patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) following one prior vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy. **P:** in combination with pembrolizumab: 20 mg lenvatinib; in combination with everolimus: 18 mg lenvatinib.

Lenvatinib: **CI:** hypersensitivity to the active substance/excipients, pregnancy and lactation. **PR:** hypertension, aneurysms and arterial dissections, proteinuria, renal failure and impairment, cardiac failure, posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)/reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS), hepatotoxicity, haemorrhage, arterial thromboembolisms, fistula and gastrointestinal perforation, QT/QTc interval prolongation, hypocalcaemia, impairment of thyroid suppression, wound healing disorders, osteonecrosis of the jaw; Asian patients and patients weighing less than 60 kg have a higher incidence of certain adverse reactions; use of an additional, non-hormonal contraceptive method. **IA:** substrates of CYP3A, P-glycoprotein and BCRP do not require any dosage adjustment of lenvatinib. Active substances that increase gastric pH do not significantly affect lenvatinib exposure. Lenvatinib inhibits OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1 and BSEP. **UE:** most frequent ($\geq 30\%$) adverse reactions: hypertension, diarrhoea, decreased appetite, gastrointestinal and abdominal pain, weight loss, fatigue, nausea, proteinuria, stomatitis, vomiting, dysphonia, haemorrhage, headache, hypercholesterolemia, hand-foot syndrome, peripheral oedema, hypothyroidism, arthralgia, cough. List A. full and current Product Information on www.swissmedicinfo.ch. **Marketing Authorisation Holder:** Eisai Pharma AG, Leutschenbachstrasse 95, 8050 Zurich. **CH-LENB-23-00006/updated 2024-10**

Publications can be requested from medical_CH@eisai.net.

Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Viola Heinzlmann



? Ihre Highlights am diesjährigen ESMO?

Mein Highlight war die letzte Short-Oral-Präsentationsrunde der gynäkologischen Onkologie. Hier wurden viele neue Antibody-Drug-Conjugate-Studien in der platin-resistenten Situation beim Ovarialkarzinom vorgestellt. Hauptsächlich bezog sich die Antikörperbindung auf den Folatezeptor Alpha. Die Studien zeigten in einer verzweifelten Patientensituation eine phantastische Ansprechrare.

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

Ansonsten war es im Wesentlichen ein «Kongress mit negativen Resultaten». Die grossen Studien, von denen wir ein positives Outcome erwartet hatten, wie die PRIMA-/ATHENA-Kombinationsstudien, waren bezüglich des Gesamtüberlebens negativ. Auch in der platin-sensitiven Rezidivsituation waren die grossen ICON9- und ATALANTE-Studien negativ. Dafür gibt es verschiedene Erklärungen, die vor allem das Design, die statistische Power und die fehlenden Vergleichsgruppen betreffen.

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

Die klar positive Studie mit einem grossen Überlebensvorteil war die ENGOT-cx11/Keynote-A18-Studie, die von Ketta Lorusso aus Mailand vorgestellt wurde. Der grosse Vorteil bezieht sich vor allem auf Patientinnen mit fortgeschrittener FIGO III/IVB Zervixkarzinom-Erkrankung, die durch die zusätzliche Verabreichung von Pembrolizumab während der Chemotherapie und darüber hinaus einen grossen Überlebensvorteil gezeigt

haben. Meine Praxis wird sich dadurch nicht für die frühen Karzinome ändern, bei denen wir das neoadjuvante INTERLACE-Schema mit Carbo/Taxol weiterhin durchführen. Aber für die fortgeschrittenen Stadien werden wir dieses Schema mit Pembrolizumab zukünftig anwenden.

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

In der gynäkologischen Onkologie haben sich in den vergangenen Jahren klare molekulare Marker etabliert; im Bereich der Endometriumkarzinome die Klassifizierung in die vier Subtypen mit unterschiedlicher Prognose, sodass MMR-Status/MSI und p53 sowie POLE durch NGS aktuell Standard sind. Beim Ovarialkarzinom müssen wir neben dem ER-, BRCA- und HRD-Status zukünftig im Rezidiv den Folatezeptor Alpha und HER2 bestimmen.

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

Neben dem experimentellen Einsatz in der Forschung spielen sie bisher noch keine Rolle.

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

Die Schweiz war gut repräsentiert. Prof. Gillesen und Güller hielten Vorträge, und es gab diverse Posterpräsentationen, darunter aus dem gynäkologischen Onkologiebereich von Dr. Tibor Zwimpfer aus meiner Klinik am Universitätsspital Basel.

▼ Eleonore E. Droux

Leberzellkarzinom

Len + Pembro + TACE mit statistisch signifikanter, klinisch bedeutsamer PFS-Verbesserung und mit frühem Trend zur OS-Verbesserung

Die TACE ist laut den Studienautoren nach wie vor die Standardtherapie für HCC im mittleren Stadium. Sie stellen die Ergebnisse von LEAP-012 vor, einer randomisierten, multizentrischen, doppelblinden Phase-3-Studie zur Bewertung von Len + Pembro + TACE im Vergleich zu Placebo + TACE bei HCC im mittleren Stadium.

Studiendesign

- ▶ Die in Frage kommenden Patienten mit HCC, das nicht kurativ behandelt werden konnte, mit Child-Pugh-Klasse A, ohne Pfortaderinvasion und einem ECOG-PS von 0 oder 1 wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder len 12 mg (Körpergewicht ≥ 60 kg) oder 8 mg (Körpergewicht < 60 kg) QD PO + pembro 400 mg Q6W IV oder Placebo PO + IV für bis zu 2 Jahre;
- ▶ die Behandlung mit len/oralem Placebo allein wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Abbruch fortgesetzt.
- ▶ Die erste TACE erfolgte 2-4 Wochen nach Beginn der systemischen Therapie, mit maximal 2 Behandlungen pro Tumor (insgesamt 4), nicht mehr als einmal pro Monat.

Ergebnisse

- ▶ 480 Patienten wurden nach dem Zufallsprinzip len + Pembro (n = 237) oder Placebo PO + IV (n = 243) zugeteilt; beide Gruppen erhielten TACE.
- ▶ Bei dieser ersten Zwischenanalyse betrug die mediane Zeit von der Randomisierung bis zum Datenschnitt (30. Januar 2024) 25,6 Monate (Spanne: 12,6-43,5).
- ▶ Bei 286 Ereignissen war das PFS unter Len + Pembro im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert (HR, 0,66, 95% CI, 0,51-0,84; P = 0,0002; Signifikanzschwelle, P = 0,025);
- ▶ das mediane PFS betrug 14,6 Monate (95% CI, 12,6-16,7) gegenüber 10,0 Monaten (95% CI, 8,1-12,2).
- ▶ Mit 151 Ereignissen (47,5 %) war das OS unausgereift und die Signifikanzschwelle wurde nicht erreicht (HR, 0,80; 95 % KI, 0,57-1,11; P = 0,0867; Signifikanzschwelle, P = 0,0012).

Verträglichkeit

- ▶ Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TRAEs) des Grades 3-5 traten bei 71,3 % der Patienten in der Len + Pembro-Gruppe gegenüber 31,5 % in der Placebo-Gruppe auf; TRAEs führten bei 8,4 % bzw. 1,2 % der Patienten zum Abbruch beider Studienmedikamente.

Fazit: LEAP-012 hat laut den Studienautoren seinen primären Endpunkt erreicht. Len + Pembro + TACE zeigte eine statistisch signifikante, klinisch bedeutsame Verbesserung des PFS und einen frühen Trend zur Verbesserung des OS gegenüber Placebo + TACE bei Patienten mit HCC im mittleren Stadium. Das AE-Profil entsprach den bekannten Sicherheitsprofilen von Len, Pembro und TACE. Das OS wird in zukünftigen Analysen erneut untersucht werden.

▼ TF

LBA3 - Transarterielle Chemoembolisation (TACE) mit oder ohne Lenvatinib (Len) + Pembrolizumab (Pembro) bei hepatozellulärem Karzinom (HCC) im intermediären Stadium: Phase-III-Studie LEAP-012. Josep Llovet (Barcelona, Spanien), et al.

Mammakarzinom

Erste explorative klinische Studie mit kurzfristiger neoadjuvanter Immuntherapie ohne Chemotherapie für Patienten mit TNBC mit hohen TILs vorgestellt

Bei dreifach negativem Brustkrebs (TNBC) verbessert eine zusätzliche Immuntherapie zur Chemotherapie laut den Studienautoren die pathologische Ansprechrare (pCR) und das Ergebnis. Chemotherapie plus Immuntherapie ist jedoch mit erheblicher Toxizität verbunden, was die Erforschung von Deeskalationsansätzen rechtfertigt. Derzeit ist nicht bekannt, wie hoch die pCR-Rate bei TNBC ist, wenn eine Immuntherapie ohne Chemotherapie durchgeführt wird.

- ▶ Patientinnen mit TNBC und hohen TILs haben auch ohne Chemotherapie eine hervorragende Prognose, was die Prüfung einer Deeskalation rechtfertigt.
- ▶ Frühere Kohorten in unserer Phase-II-BELLINI-Plattformstudie zeigten eine Immunaktivierung, wenn eine (Kombinations-)Immuntherapie ohne Chemotherapie eingesetzt wurde.

Hier stellen die Autoren zwei neue nicht-randomisierte Kohorten mit kurzfristiger neoadjuvanter Kombinationsimmuntherapie bei Patienten mit TNBC und hohen TILs mit pCR als primärem Endpunkt vor.

Studiendesign

- ▶ Patienten mit TNBC im Stadium I-II, knotennegativ, TILs $\geq 50\%$ wurden vor der Operation mit 6 Wochen Nivolumab plus Ipilimumab 1mg/kg (d1 + d21, n = 15) oder 8 Wochen Nivolumab plus Relatlimab (Anti-LAG3) (d1 + d29, n = 15) behandelt.
- ▶ Radiologische Non-Responder nach 6 Wochen in der Nivo/Relatlimab-Kohorte wurden einer neoadjuvanten Chemotherapie zugeführt und als Non-Responder gezählt.

Ergebnisse

- ▶ Die Autoren beobachteten eine pCR bei 5/15 (33 %) Patienten und eine MPR bei 8/15 (53 %) Patienten in der nivo/ipi-Kohorte.
- ▶ In der nivo/rela-Kohorte gab es bei 7/15 (47%) Pts. eine pCR und bei 11/15 (73%) Pts. eine MPR.

Verträglichkeit

- ▶ Insgesamt traten bei 8 (26,7 %) Patienten unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4 auf, von denen 6 nivo/ipi erhielten.
- ▶ Häufigste TAEs waren Endokrinopathien: Hypothyreose (40,0 % bei nivo/ipi, 33,3 % nivo/rela), Nebenniereninsuffizienz (26,7 % nivo/ipi, 6,7 % nivo/rela) und Diabetes (6,7 % nivo/rela).

Fazit: Die Autoren stellen die erste explorative klinische Studie mit kurzfristiger neoadjuvanter Immuntherapie ohne Chemotherapie für Patienten mit TNBC mit hohen TILs vor und beobachteten eine pCR-Rate von 33% mit nivo/ipi und 47% mit nivo/rela, was weitere Studien zur Wirksamkeit und Toxizität der chemotherapiefreien Immuntherapie bei immunogenem TNBC rechtfertigt.

▼ TF

LBA11 - Neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab/Relatlimab oder Nivolumab/Ipilimumab bei dreifach negativem Brustkrebs mit hohen tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TILs). Presenter: Iris Nederlof (Amsterdam, Niederlande)

Ermutigende Wirksamkeit und ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für Retifanlimab plus SoC-Chemotherapie

Inoperable lokal rezidierte/metastasierte SCAC gehen trotz hoher anfänglicher Ansprechraten auf platinbasierte Chemotherapie laut den Studienautoren mit einem suboptimalen PFS und OS einher.

- ▶ Retifanlimab, ein monoklonaler Antikörper gegen den programmierten Zelltod (PD)-1, hat bei Patienten mit fortgeschrittenem SCAC, die auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben, eine antitumorale Wirkung gezeigt (Rao S. ESMO Open. 2022;7:100529).

In der Studie POD1UM-303 wurde die Zugabe von Retifanlimab zur Standard-Chemotherapie bei zuvor unbehandelten lokal rezidierten/metastasierten SCAC untersucht.

Studiendesign

- ▶ In diese doppelblinde, kontrollierte Phase-3-Studie wurden therapienaive Patienten

im Alter von ≥ 18 Jahren mit inoperablem, lokal rezidivierendem/metastasiertem SCAC aufgenommen; (neo)adjuvante/radiosensibilisierende Chemotherapie und gut kontrollierte HIV-Infektion waren erlaubt.

- ▶ Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf 6 Zyklen C-P in Standarddosis plus Placebo (P-Arm) oder Retifanlimab 500 mg q4w (R-Arm) für bis zu 1 Jahr randomisiert, wobei ein Crossover

Ergebnisse

- ▶ Es wurden 308 Patienten (R-Arm, 154; P-Arm, 154) in die Studie aufgenommen; das Durchschnittsalter (Bereich) lag bei 62 (29, 86) Jahren, 72 % der Patienten waren weiblich, 87 % waren weiss, 4 % waren bekanntermassen HIV-positiv und 36 % hatten Lebermetastasen.
- ▶ Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt.
- ▶ Das mediane PFS war im R-Arm signifikant höher als im P-Arm (9,30 vs. 7,39 Monate; HR [95%CI], 0,63 [0,47, 0,84]; P=0,0006);
- ▶ trotz unausgereifter Daten wurde ein starker Trend zu einem verbesserten OS festgestellt.

▶ Insgesamt war die zusätzliche Gabe von Retifanlimab gut verträglich, und es gab keine neuen Sicherheitssignale, die die Verabreichung der Chemotherapie beeinträchtigen oder unterbrechen könnten.

Fazit

Diese internationale Studie zeigt laut den Studienautoren eine ermutigende Wirksamkeit und ein günstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis für Retifanlimab plus SoC-Chemotherapie als Erstlini-enbehandlung von lokal rezidiviertem/metastasiertem SCAC und schlägt ein neues SoC vor.



LBA2 - POD1UM-303/InterAACT 2: Phase-III-Studie zu Retifanlimab mit Carboplatin-Paclitaxel (c-p) bei Patienten (P) mit inoperablem, lokal rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Analkanals (SCAC), die zuvor nicht mit systemischer Chemotherapie (Chemo) behandelt wurden. Sheela Rao (London, Vereinigtes Königreich), et al.

Verzenios®
abemaciclib

Der erste und einzige CDK4 & 6 Inhibitor zugelassen sowohl in der Adjuvanz als auch im metastasierten Setting.¹

Jetzt zugelassen im EBC¹

ÜBERZEUGEND

Nachgewiesen effektiv bei HR+, HER2-Mammakarzinom-Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko^{#,2}

VERTRÄGLICH

In der Phase I-Studie zur Dosisfindung stellte die Neutropenie keine dosislimitierende Toxizität dar^{o,3}

EINFACH

Kontinuierlich^Δ - ohne Pause¹



Speziell für Ihre Patientinnen mit HR+, HER2 -, nodal-positivem Mammakarzinom im Frühstadium mit hohem Rezidivrisiko^{#,1}

1 Bis **3** positive Lymphknoten **UND** Tumorgrosse ≥ 5 cm

ODER

1 Bis **3** positive Lymphknoten **UND** histologischer Grad 3

ODER

≥ 4 positive Lymphknoten

[#]Hohes Rezidivrisiko definiert als ≥ 4 positive axilläre Lymphknoten oder 1-3 positive axilläre Lymphknoten und mind. eins der folgenden Kriterien: Tumorgrosse ≥ 5 cm oder histologischer Grad 3. ^ΔDie empfohlene Dosis beträgt 150 mg 2 x tgl. Verzenios® und sollte ohne Unterbrechung für 2 Jahre erfolgen (EBC) oder bis zum Wiederauftreten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht-akzeptablen Toxizität (EBC und MBC). Als Monotherapie beträgt die empfohlene Dosis Verzenios® 200 mg 2 x täglich. Bestimmte Nebenwirkungen können eine Dosisunterbrechung und/oder -reduktion erforderlich machen. Weitere Informationen entnehmen Sie der Fachinformation (aktueller Stand). ^oBei Neutropenie Grad 3 oder 4 werden Dosisanpassungen empfohlen, siehe Fachinformation.

EBC=Mammakarzinom im Frühstadium (early breast cancer); **ET**=endokrine Therapie; **HER2-**=humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2-negativ; **HR+**=Hormonrezeptor-positiv; **MBC**=metastasierendes Mammakarzinom (metastatic breast cancer).

REFERENZEN: **1.** Verzenios® Fachinformation, www.swissmedicinfo.ch; **2.** Rastogi P, et al. Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. J Clin Oncol. 2024 Jan 9;JCO2301994. doi: 10.1200/JCO.23.01994. Epub ahead of print; **3.** Patnaik A, et al. Efficacy and Safety of Abemaciclib, an Inhibitor of CDK4 and CDK6, for Patients with Breast Cancer, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Solid Tumors. Cancer Discov. 2016 Jul;6(7):740-53.

Fachpersonen können die Referenzen beim Unternehmen jederzeit anfordern.

Verzenios® (Abemaciclib) Filmtabletten. **I:** Befristet zugelassene Indikation: Verzenios in Kombination mit endokriner Therapie (ET) ist angezeigt zur adjuvanten Therapie von erwachsenen Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-positivem, humanem epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (HER2)-negativem, Lymphknoten-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit hohem Rückfallrisiko aufgrund von Lymphknotenstatus, Primärtumorgrosse und Tumorgrad. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen soll die ET mit einem Aromatasehemmer mit einem LHRH-Agonisten kombiniert werden. **Nicht befristet zugelassene Indikation:** Behandlung von postmenopausalen Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale ET oder in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen mit HR-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem LHRH-Agonisten. **D:** Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg zweimal täglich bei Anwendung in Kombination mit ET und 200 mg zweimal täglich als Einzelwirkstoff. **KI:** Überempfindlichkeit. **W/V:** Für Patientinnen, die zuvor keine (neo-) adjuvante Chemotherapie erhalten haben, sind die vorhandenen Daten begrenzt, da nur 2% der Patientinnen in der monarchE-Studie zu dieser Gruppe gehörten. Zum Zeitpunkt der befristeten Zulassung war kein statistisch signifikanter Nutzen einer adjuvanten Therapie mit Abemaciclib auf das Gesamtüberleben nachweisbar. Der Einfluss auf das Überleben im Vergleich zu einer späteren Behandlung im Rezidiv oder einer späteren Therapie in der fortgeschrittenen Erkrankung ist nicht untersucht. Neutropenie, Infektionen, interstitielle Lungenerkrankung (ILD)/Pneumonitis, Diarrhoe, erhöhte Aminotransferasen, venöse Thromboembolien und arterielle thromboembolische Ereignisse sind aufgetreten. Enthält Lactose. Verzenios kann die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen. **IA:** In vitro führten Abemaciclib und seine zirkulierenden aktiven Metabolite zur Down-Regulation der mRNA von CYPs, einschliesslich CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 und CYP3A4. In einer klinischen Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie bei Frauen mit Krebserkrankung führte die Mehrfachgabe von Abemaciclib nicht zu klinisch relevanten Veränderungen der Pharmakokinetik von CYP1A2 (Koffein), CYP2C9 (S-Warfarin), CYP2D6 (Dextromethorphan) und CYP3A4-Substraten (Midazolam). Die klinischen Auswirkungen der Down-Regulation von CYP2C8 und CYP2B6 sind nicht bekannt. Abemaciclib ist ein Substrat von CYP3A4, Veränderungen der Pharmakokinetik von Abemaciclib in Abhängigkeit der Zeit als Folge einer Autoinhibition des eigenen Metabolismus wurden nicht beobachtet. Wenn starke CYP3A4-Inhibitoren wie beispielsweise Clarithromycin, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir/Ritonavir, Posaconazol oder Voriconazol gleichzeitig verabreicht werden müssen, ist die Dosis von Abemaciclib zu reduzieren. Vorsicht und ein Monitoring der Toxizität wird während der gleichzeitigen Behandlung mit sensitiven Substraten von P-gp oder BCRP, die eine geringe therapeutische Breite haben, wie z. B. Digoxin und Dabigatran empfohlen. Empfindliche Substrate von P-gp oder BCRP, die keine enge therapeutische Breite haben, so wie Pitavastatin, Pravastatin und Rosuvastatin, können mit Vorsicht eingesetzt werden. Abemaciclib und seine aktiven Hauptmetabolite hemmen die renalen Transporter OCT2, MATE1 und MATE2-K bei Konzentrationen, die mit den zugelassenen empfohlenen Dosierungen erreicht werden können. **Sch/S:** Es liegen keine Daten zur Anwendung von Abemaciclib bei schwangeren Frauen vor. Tierstudien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Daher darf Verzenios während der Schwangerschaft und bei gebärfähigen Frauen ohne Anwendung eines Verhütungsmittels nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist absolut erforderlich. Falls Verzenios während der Schwangerschaft verwendet wird oder wenn eine Patientin während der Behandlung schwanger wird, sollte die Patientin auf das potentielle Risiko für den Fötus hingewiesen werden. Es ist nicht bekannt, ob Abemaciclib in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene oder Kleinkind kann nicht ausgeschlossen werden. Frauen dürfen während der Behandlung mit Abemaciclib und bis mindestens 3 Wochen nach der letzten Anwendung von Abemaciclib nicht stillen. **UAW:** Sehr häufig: Infektionen, Neutropenie, Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie, verminderter Appetit, Dysgeusie, Schwindel, Diarrhoe, Übelkeit, abdominale Schmerzen, Erbrechen, Stomatitis, Alopezie, Ausschlag, Pruritus, Fatigue, Pyrexie, ASAT/ALAT erhöht. Häufig: Vermehrter Tränenfluss, venöse Thromboembolie, Lymphopenie, ILD/Pneumonitis, Mundtrockenheit, trockene Haut, Muskelschwäche. **P:** 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg; 28 und 56 Filmtabletten. Abgabekategorie A. Weitere Informationen finden Sie unter www.swissmedicinfo.ch. Eli Lilly (Suisse) SA, ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE). V12-2023

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Weitere Informationen finden Sie unter www.swissmedicinfo.ch.

Lilly

Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Ulrich Güller



? Wie war das Studiendesign der Aspirin SAKK 41/13 Studie und was war die Hypothese?

Die SAKK 41/13 Aspirin-Studie ist eine prospektiv-randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie. Patientinnen und Patienten wurden von 55 verschiedenen Spitälern aus vier Ländern (CH, DE, BE, HUN) rekrutiert. Die Resektate der Betroffenen mit Kolonkarzinom im Stadium II und III wurden in einem zentralen Pathologielabor auf eine aktivierende PIK3CA-Mutation untersucht. Ausschliesslich Patienten mit aktivierender PIK3CA-Mutation wurden in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert zu Aspirin

100 mg/Tag über drei Jahre versus Placebo täglich über drei Jahre. Die Indikation für eine adjuvante Chemotherapie war unabhängig von der Randomisierung und wurde von der behandelnden Onkologin gestellt. Unsere Hypothese war, dass durch die tägliche Einnahme von Aspirin das Rezidivrisiko verringert werden kann. Der primäre Endpunkt ist das krankheitsfreie Überleben.

? Was waren Ihre Hauptresultate?

Mit der SAKK 41/13 Aspirin Studie konnte gezeigt werden, dass das krankheitsfreie Überleben mit einer täglichen Aspirin Einnahme um 43% verbessert werden kann

(hazard ratio: 0.57, p=0.11). Der Vorteil von Aspirin auf das rezidiv-freie Überleben war mit einer hazard ratio von 0.49 (p=0.068) sogar noch grösser.

? Sind diese Studienresultate praxisverändernd?

Aufgrund der frühzeitigen Schliessung der Studie und somit der geringen Fallzahl (n=112) waren die Resultate zwar statistisch nicht signifikant. Der absolute Nutzen in Bezug auf das krankheits- und rezidivfreie Überleben ist jedoch zweifellos klinisch relevant. In unserer Studie fanden wir eine Verbesserung des absoluten 5-Jahres-krankheitsfreien Überlebens um 13,6%. Aspirin ist ein extrem gut untersuchtes und sehr gut verträgliches Medikament, schwere Nebenwirkungen treten nur sehr selten auf. In unserer SAKK-Studie fanden wir – analog zur Literatur – keinerlei schweren, mit Aspirin assoziierten Nebenwirkungen. Zudem ist die finanzielle Belastung durch die Behandlung sehr gering. Somit sollte die Möglichkeit einer adjuvanten Aspirin-Gabe bei Patientinnen und Patienten nach Stadium II/III Kolonkarzinom und aktivierender PIK3CA-Mutation besprochen und bei fehlenden Kontraindikationen auch verabreicht werden.

▼ Eleonore E. Droux

Mammakarzinom

Erstlinientherapie mit Abemaciclib + ET erzielt eine höhere frühe ORR im Vergleich zu Paclitaxel bei HR+/HER2-ABC-Patientinnen mit aggressiven Krankheitskriterien

CDK4/6-Inhibitor + ET stellt laut den Studienautoren die Standard-Erstlinientherapie für HR+/HER2-ABC dar. Eine Chemotherapie (CT) als Induktionstherapie wird jedoch nach wie vor bei Patienten mit dem Risiko eines schnellen Fortschreitens eingesetzt. ABIGAIL untersuchte die Wirksamkeit von Abemaciclib + ET im Vergleich zu einer CT mit anschließender Abemaciclib + ET bei HR+/HER2-ABC-Patientinnen mit aggressiven Krankheitsmerkmalen, die mit einer schlechten Prognose assoziiert sind, um ein frühes Ansprechen zu erreichen.

Studiendesign

- ▶ ABIGAIL ist eine offene, multizentrische, randomisierte Phase-2-Studie, die keine Unterlegenheit aufweist (NCT04603183).
- ▶ Die wichtigsten Einschlusskriterien waren erwachsene Patientinnen mit HR+/HER2-ABC, keiner vorherigen systemischen Therapie für ABC, ECOG 0-1, messbarer Erkrankung und ≥ 1 aggressiven Krankheitsmerkmalen: viszerale Metastasen, Grad 3 und/oder negativer Progesteronrezeptor am Primärtumor, LDH $> 1,5 \times$ ULN und/oder Fortschreiten der Erkrankung am oder innerhalb von 36 Monaten nach Abschluss der adjuvanten ET.
- ▶ Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 auf Arm A randomisiert: Abemaciclib (oral 150 mg zweimal/Tag in 28-tägigen Zyklen) + Letrozol [oral 2,5 mg/Tag] oder Fulvestrant [IM 500 mg/Tage 1, 15, 29 und danach einmal monatlich] nach den Kriterien des Prüfarztes;
- ▶ oder Arm B: Paclitaxel (IV 90 mg/m², Tage 1, 8 und 15 alle 28 Tage) x 12 Wochen, gefolgt von Abemaciclib + ET (Letrozol oder Fulvestrant nach den Kriterien des Prüfarztes).

Ergebnisse

- ▶ Es wurden 162 Patientinnen in Arm A (n=80; 72,5% Letrozol) oder Arm B (n=82) randomisiert.
- ▶ Die Merkmale der Patientinnen waren ausgewogen. Das mittlere Alter betrug 58 Jahre (26-85).
- ▶ Eine viszerale Erkrankung lag bei 64% der Patientinnen vor, 36% hatten ≥ 3 Metastasen und 30% hatten de novo ABC.
- ▶ Der primäre Endpunkt wurde mit einer 12-Wochen-ORR von 59% in Arm A und 40% in Arm B erreicht (OR: 2,12 [95% CI, 1,13-3,96]; p=0,019).
- ▶ Die Sicherheitsanalyse ist noch nicht abgeschlossen und wird auf der Tagung vorgestellt werden.

Fazit

ABIGAIL bestätigt laut den Studienautoren, dass die Erstlinientherapie mit Abemaciclib + ET eine höhere frühe ORR im Vergleich zu Paclitaxel bei HR+/HER2-ABC-Patientinnen mit aggressiven Krankheitskriterien erzielt.

▼ TF

LBA23 - ABIGAIL: Randomisierte Phase-II-Studie zu Abemaciclib plus endokriner Therapie (ET) mit oder ohne eine kurze Induktionsbehandlung mit Paclitaxel bei Patientinnen (pts) mit zuvor unbehandeltem HR-positivem/HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs (HR+/HER2-ABC) mit aggressiven Krankheitskriterien. Juan De la Haba Rodriguez (Cordoba, Spanien), et al.

Mammakarzinom

Statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des OS

Die Studie KEYNOTE-522 (NCT03036488) zeigte statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen der pCR und des EFS durch die Ergänzung der Chemotherapie (Chemo) mit Pembrolizumab (Pembro) bei Patienten (pts) mit TNBC im Frühstadium. Hier stellen die Autoren die endgültigen OS-Ergebnisse vor.

Studiendesign

- ▶ In Frage kommende Patienten mit zuvor unbehandeltem, nicht metastasiertem, zentral bestätigtem TNBC (Stadium T1c N1-2 oder T2-4 N0-2 nach AJCC) wurden im Verhältnis 2:1 auf neoadjuvante Behandlung mit Pembro 200 mg Q3W oder Placebo (pbo) randomisiert, die beide mit 4 Zyklen Paclitaxel + Carboplatin und anschliessend 4 Zyklen Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid verabreicht wurden.
- ▶ Nach der definitiven Operation erhielten die Patienten adjuvant Pembro oder Pbo für 9 Zyklen oder bis zum Rezidiv oder einer inakzeptablen Toxizität.

Ergebnisse

- ▶ 1174 Patienten wurden zu Pembro (n=784) oder Pbo (n=390) randomisiert. Beim vordefinierten Daten-Cutoff betrug die mediane Nachbeobachtungszeit (Bereich) 75,1 Monate (65,9-84,0).
- ▶ 115 Patienten (14,7%) in der Pembro-Gruppe und 85 Patienten (21,8%) in der Pbo-Gruppe waren verstorben; die HR betrug 0,66 (95% KI, 0,50-0,87; P=0,0015) und erfüllte damit die vordefinierte Signifikanzgrenze von 0,00503.
- ▶ Die 5-Jahres-OS-Rate (95% KI) betrug 86,6% (84,0-88,8) bzw. 81,7% (77,5-85,2).
- ▶ Der Vorteil von Pembro für das Gesamtüberleben war im Allgemeinen über die vordefinierten Untergruppen hinweg konsistent, einschliesslich derjenigen, die durch die PD-L1-Expression und den Nodalstatus definiert waren.
- ▶ Die 5-Jahres-Überlebensrate (95% KI) betrug 81,2% (78,3-83,8) in der Pembro-Gruppe gegenüber 72,2% (67,4-76,4) in der pbo-Gruppe (HR 0,65 [95% KI, 0,51-0,83]).
- ▶ Die Raten der behandlungsbedingten SARs ≥ 3 betragen 77,1% in der Pembro-Gruppe und 73,3% in der pbo-Gruppe (Todesfälle 0,5% bzw. 0,3%); die Raten der immunvermittelten SARs jeden Grades betragen 35,0% bzw. 13,1%.

Fazit: Die neoadjuvante Behandlung mit Pembro + Chemotherapie, gefolgt von einer adjuvanten Behandlung mit Pembro, führte laut den Studienautoren bei Patientinnen mit Hochrisiko-TNBC im Frühstadium zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserung des OS im Vergleich zur neoadjuvanten Chemotherapie allein.

▼ TF

LBA4 - Neoadjuvante Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo plus Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Behandlung mit Pembrolizumab oder Placebo bei Hochrisiko-TNBC im Frühstadium: Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Phase-III-Studie KEYNOTE-522. Peter Schmid (London, Vereinigtes Königreich), et al.



Immuntherapie

Mutationsbasierter Behandlungsansatz, basierend auf der MTB-Diskussion der CGP-Ergebnisse, kann ORR und das PFS signifikant verbessern

Bei der randomisierten Phase-II-Studie ROME (NCT04591431) wurden laut den Studienautoren die Durchführbarkeit, Wirksamkeit und Sicherheit der zielgerichteten Therapie (TT) im Vergleich zur Standardtherapie (SoC) bei Patienten mit soliden Tumoren untersucht. Die Patienten wurden durch umfassende Genomprofilierung (CGP) identifiziert und zeigten vom Molecular Tumor Board (MTB) besprochene handlungsfähige Veränderungen.

Studiendesign

► Gewebe- und Blutproben von vorbehandelten Patienten (mit maximal zwei Therapielinien), die innerhalb von 6 Monaten vor der Aufnahme in die Studie entnommen wurden, wurden einer CGP mit FoundationOne CDx und LiquidCDx unterzogen.

► Im Anschluss an die MTB-Besprechung wurden die Patienten mit mindestens einer zielgerichteten Veränderung 1:1 randomisiert und erhielten entweder TT nach Wahl des MTB oder SoC nach Wahl des Prüfarztes. Ein Crossover nach Progression oder inakzeptabler Toxizität war zulässig.

Ergebnisse

- 1794 Patienten wurden untersucht und 400 (22,5 %) randomisiert (TT/SoC = 200/200).
- Es wurden 38 verschiedene Histologien erfasst, darunter kolorektale Karzinome (16 %), Brustkrebs (10 %), Magenkrebs (9 %), Glioblastom (9 %) und Gallenwegkrebs (9 %).
- Die häufigsten zielgerichteten genomischen Veränderungen waren hTMB (34%), PIK3CA/AKT/PTEN (19%), ERBB2 (14%), FGFR (8%) und MSI (4%).
- Die am häufigsten zugeteilten TTs waren IPI/NIVO (37%), Ipatasertib (16%), Pemigatinib (8%), TDM1 (8%) und Atezo/Ipatasertib (6%).
- Die ORR betrug 17,0 % im TT-Arm im Vergleich zu 9,5 % im SoC-Arm (p = 0,026).
- Das mediane PFS betrug 3,7 Monate in der TT-Gruppe vs. 2,8 Monaten in der SoC-Gruppe (HR 0,64, 95% CI 0,51-0,80, p < 0,001). Die 12-Monats-PFS-Rate betrug 22 % für TT und 7 % für SoC.

► medianes OS 9,2 Monate für TT vs. 7,6 Monate für SoC (HR 0,89, 95% CI 0,68-1,13 p = 0,299).

► Patienten mit hTMB/MSS-Tumoren, die TT (Immuntherapie) erhielten, hatten ein medianes PFS von 3,6 Monaten und eine 12-Monats-PFS-Rate von 32,7 % im Vergleich zu 2,8 Monaten und 6,3 % in der SoC-Gruppe (HR 0,65, 95 % CI 0,42-0,92, p = 0,01).

► Die Inzidenz von G_{≥3}-AEs betrug 35% für TT und 40% für SoC.

Fazit: Die ROME-Studie hat laut den Studienautoren gezeigt, dass ein mutationsbasierter Behandlungsansatz, der auf der MTB-Diskussion der CGP-Ergebnisse basiert, die ORR und das PFS im Vergleich zu SoC bei vorbehandelten Patienten mit metastasierten soliden Tumoren signifikant verbessern kann, insbesondere mit einer Immuntherapie.



LBA7 - Der Rom-Prozess von der Histologie zum Ziel: Der Weg zur personalisierten gezielten Therapie und Immuntherapie. Andrea Botticelli (Rom, Italien), et al.



PUSH THE PARADIGM

THE TREATMENT DECISION FOR PROLONGED SURVIVAL^{a,1,3-6}

HER2+ mBC

DESTINY-Breast01-03²⁻⁴



HER2-low mBC

DESTINY-Breast04⁵



HER2+ aGC/GEJ

DESTINY-Gastric01 & 02^{6,7}



- Higher response rates vs. control^{a,3-6}
- Superior efficacy vs. control^{a,3-6}
- Managable safety profile^{a,3-6} & sustained QoL vs. control^{a,8,9}

^a Comparative substances: DB02 TPC: capecitabine + trastuzumab or capecitabine + lapatinib. DB03: T-DM1. DB04 TPC: capecitabine, eribulin, gemcitabine, paclitaxel or nab-paclitaxel. DG01 TPC: irinotecan or paclitaxel.

aGC: advanced gastric cancer; DB/DG: DESTINY-Breast/DESTINY-Gastric; GEJ: gastroesophageal junction; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; mBC: metastatic breast cancer; TPC: treatment of physician's choice; QoL: quality of life.

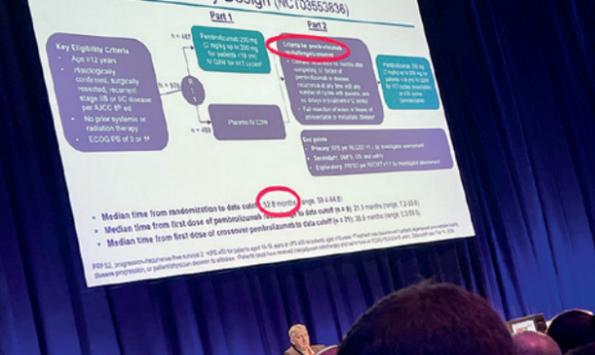
References: 1. ENHERTU® SmPC, www.swissmedinfo.ch. 2. Modi S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2020;382(7):610-621. 3. Cortés J, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer: long-term survival analysis of the DESTINY-Breast03 trial. Nat Med. 2024 Jun 2. Epub ahead of print. 4. André F, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10390):1773-1785. 5. Modi S, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022;387(1):9-20. 6. Shitara K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. N Engl J Med. 2020;382(25):2419-2430. 7. Van Cutsem E, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2023;24(7):744-756. 8. Curigliano G, et al. Patient-reported outcomes and hospitalization data in patients with HER2-positive metastatic breast cancer receiving trastuzumab deruxtecan or trastuzumab emtansine in the phase III DESTINY-Breast03 study. Ann Oncol. 2023;34(7):569-577. 9. Ueno N, et al. A Health-Related Quality-of-Life Analysis From DESTINY-Breast04: Trastuzumab Deruxtecan Versus Capecitabine in Patients With Hormone Receptor-Positive, HER2-low Metastatic Breast Cancer. Presented at: ESMO Breast Cancer 2024; May 15-17. #188P. Professionals can request the references mentioned from Daiichi Sankyo (Switzerland) AG or AstraZeneca AG.

Enherthu® 100 mg powder for concentrate for solution for infusion

There are cases of interstitial lung disease (ILD) and/or pneumonitis, including fatal cases. Signs and symptoms have to be promptly investigated, and Enherthu must be permanently discontinued in patients with Grade 2 or higher ILD/pneumonitis. Patients with moderate renal impairment are at increased risk of developing ILD.

HER2-targeted antibody-drug conjugate. C: Trastuzumab deruxtecan 100 mg. I: Breast Cancer: HER2-positive: Enherthu as monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-pos. breast cancer who have received one or more prior anti-HER2-based regimens, incl. trastuzumab and a taxane, and had a progression either in the metastatic setting or within 6 m after finalization of an adjuvant or neoadjuvant therapy. HER2-low: Enherthu as monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2 low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) breast cancer who have received prior chemotherapy in the metastatic setting or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy. Patients with HR+ breast cancer must additionally have received or be ineligible for endocrine therapy. Gastric cancer (temporary authorization): Enherthu as monotherapy for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic HER2-positive adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction (GEJ) who have a disease progression during or after first-line treatment with trastuzumab and chemotherapy. D: Breast cancer: 5.4 mg/kg; Gastric cancer: 6.4 mg/kg; 1 x every 3 weeks, until disease progression or unacceptable toxicity. For dose modifications for adverse reactions or in special patient populations, see Information for professionals. CI: Hypersensitivity to the active substance or any of the excipients. WP: ILD/pneumonitis; neutropenia; left ventricular ejection fraction decrease; embryo-fetal toxicity; patients with moderate or severely impaired liver function. IA: No clinically meaningful interaction is expected with medicinal products, which are inhibitors of P-glycoprotein (P-gp), MATE2-K, MRP1 or BCRP transporters or which are substrates of OAT1 or OATP1B1 transporters. Common ADR: Most common ADRs: nausea, fatigue, vomiting, decreased appetite, anemia, neutropenia, alopecia, constipation, diarrhea, thrombocytopenia, leukopenia, transaminases increased, and musculoskeletal pain. Most common serious ADRs: ILD/pneumonitis, pneumonia, decreased appetite, vomiting, nausea and anemia. P: Packs containing 1 vial; List: A. MAH.: Daiichi Sankyo (Schweiz) AG, Zürich.

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. For detailed information, see <http://www.swissmedinfo.ch>. ENH/23/0122_CH_04/2024_EN



Mammakarzinom

Es kann ratsam sein, Patientinnen mit HR+ HER2 IHC 0 mBC erneut zu untersuchen, um die Eignung für T-DXd zu bestimmen

In der Studie DB-06 wurden laut den Studienautoren Patientinnen mit einem anamnestisch festgestellten HER2-negativen Status durch einen lokalen Test gescreent; Patientinnen mit HER2-armem (Immunhistochemie [IHC] 1+, 2+/in situ Hybridisierung [ISH]-) oder HER2-ultralow (IHC 0 mit Membranfärbung) mBC durch einen zentralen Test wurden auf Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) oder eine Behandlung nach Wahl des Arztes (TPC) randomisiert.

- ▶ T-DXd zeigte eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) im Vergleich zu TPC bei Patientinnen mit HR+, HER2-armem mBC, die $\geq 1L$ endokrine Therapie und keine Chemotherapie für mBC erhalten hatten; die Ergebnisse waren für HER2-ultralow konsistent.

Die klinische Validierung des lokalen und zentralen HER2-Scoring wurde durchgeführt.

Studiendesign

- ▶ Der HER2-Score wurde zentral mit dem monoklonalen Kaninchen-Primärantikörper VENTANA anti-HER2/neu (4B5) (Roche) und ggf. mit einem marktüblichen HER2-ISH-Assay gemäß den Anweisungen des Herstellers bestimmt.
- ▶ Es wurden Proben von Patientinnen mit metastasierter Erkrankung getestet.
- ▶ Die Übereinstimmung zwischen den lokalen und zentralen HER2-Ergebnissen wurde anhand der prozentualen Gesamtübereinstimmung (OPA) bewertet, und es wurden Untergruppenanalysen des PFS nach Probenmerkmalen durchgeführt.

Ergebnisse

- ▶ Gültige zentrale und lokale HER2-Testergebnisse lagen für 1629 Patienten vor; die zentralen Tests ergaben 12 % IHC 0 (keine Membranfärbung), 21 % HER2-ultralow und 67 % HER2-low.
- ▶ Die OPA lag bei 77,8% für HER2-niedrig.
- ▶ Von 349 Patienten, die lokal als HER2 IHC 0 eingestuft wurden, wurden 85 (24 %) zentral als HER2-ultralow und 140 (40 %) als HER2-ultralow bestimmt.
- ▶ Ein PFS-Vorteil von T-DXd wurde durchgängig in allen Untergruppen beobachtet, auch nach HER2-IHC-Score, Probenart und Tumorlokalisation.

Fazit

Patienten mit HR+ mBC, die mit dem VENTANA HER2 (4B5) Assay (und ggf. ISH) als HER2-arm oder HER2-ultralow eingestuft wurden, profitierten laut den Studienautoren klinisch von T-DXd, unabhängig von der Art der zur Bestimmung des HER2-Status verwendeten Probe. Bemerkenswert ist für die Autoren, dass 64 % der Patientinnen mit einem lokalen HER2 IHC-Score von 0 durch den zentralen Test als HER2-niedrig oder HER2-ultralow eingestuft wurden. Es kann laut den Studienautoren ratsam sein, dass Patientinnen mit HR+ HER2 IHC 0 mBC erneut untersucht werden, um die Eignung für T-DXd zu bestimmen.



LBA21 - Bestimmung des humanen epidermalen Wachstumsfaktorrezeptors 2 (HER2)-niedrig und des HER2-ultralow-Status in Tumoren von Patientinnen (pts) mit Hormonrezeptor-positivem (HR+) metastasierendem Brustkrebs (mBC) in DESTINY-Breast06 (DB-06). Giuseppe Viale (Mailand, Italien), et al.

Mammakarzinom

T-DXd mit erheblicher und dauerhafter klinischer Gesamt- und intrakranieller Aktivität bei Patientinnen mit HER2+ mBC

Intrakranielle Aktivität von T-DXd wurde laut den Studienautoren in kleinen oder retrospektiven Patientenkohorten mit HER2+-mBC mit stabilem oder aktivem (unbehandeltem/ behandeltem, fortschreitendem) Knochenmark beobachtet; diese multizentrische, offene Phase-3b/4-Studie ist die grösste prospektive Studie zu T-DXd in dieser Patientenpopulation.

Studiendesign

- ▶ Erwachsene mit HER2+-metastasierendem Brustkrebs und Progression unter ≤ 2 vorherigen Therapielinien (LOT) im metastasierten Setting wurden in die BM-Kohorte (stabiles oder aktives [unbehandeltes/behandeltes progressives] BM, das keine sofortige lokale Therapie erfordert; Dexamethason ≤ 3 mg tägliche Anwendung oder Äquivalent zur Symptomkontrolle erlaubt) oder die Nicht-BM-Kohorte aufgenommen.
- ▶ Die Patienten erhielten alle 3 Wochen T-DXd 5,4 mg/kg intravenös.

Ergebnisse

- ▶ 504 Patienten wurden behandelt (n=263 BM-Kohorte; n=241 Nicht-BM-Kohorte); mediane vorherige LOT: 1 (Bereich 0–4 in beiden Kohorten).
- ▶ Medianes Follow-up zum endgültigen Datenstichtag, 8. Februar 2024: 15,4 Monate (Mo; Bereich 0,1–30,0 BM-Kohorte) und 16,1 Mo (Bereich 0,8–28,4 Nicht-BM-Kohorte).

Mammakarzinom

Ergebnisse unterstützen weiterhin Ergänzung von RIB zur adjuvanten NSAI bei HR+/HER2- EBC mit Rezidivrisiko

Die Phase-3-Studie NATALEE hat laut den Studienautoren gezeigt, dass die Zugabe von RIB zur adjuvanten NSAI zu einem statistisch signifikanten Vorteil für das invasive krankheitsfreie Überleben (iDFS) bei Patientinnen mit HR+/HER2- EBC im Stadium II und III führt. Die Autoren stellen die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten einer explorativen Analyse vor, bei der alle Patientinnen jetzt ohne RIB behandelt werden.

Studiendesign

- ▶ Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder RIB (400 mg/d; 3 Wochen on/1 Woche off für 3 Jahre) + NSAI (Letrozol 2,5 mg/d oder Anastrozol 1 mg/d, für 5 Jahre) oder NSAI allein.
- ▶ Männer und prämenopausale Frauen erhielten Goserelin.
- ▶ Die teilnahmeberechtigten Patientinnen hatten das anatomische BC-Stadium IIA (entweder N0 mit zusätzlichen Risikofaktoren oder N1 [1-3 axilläre Lymphknoten]), IIB oder III gemäss AJCC (8. Auflage).

Ergebnisse

- ▶ Zum Zeitpunkt der Datenerhebung waren alle Patienten im RIB+NSAI-Arm (n=2549) nicht mehr mit RIB behandelt worden: 1601 (62,8 %) beendeten die 3-jährige RIB-Behandlung;
- ▶ 509 (20,0 %) beendeten die RIB-Behandlung vorzeitig aufgrund von unerwünschten Ereignissen.
- ▶ Die mediane iDFS-Nachbeobachtungszeit betrug 44,2 Monate. RIB+NSAI zeigten einen signifikanten iDFS-Vorteil gegenüber NSAI allein (HR, 0,715; 95% CI, 0,609-0,840; P<.0001), mit iDFS-Raten von 90,8% vs. 88,1% nach 3 Jahren und 88,5% vs. 83,6% nach 4 Jahren (absolute Verbesserung von 2,7% bzw. 4,9%).
- ▶ Dieser iDFS-Vorteil wurde in allen Untergruppen beobachtet, einschliesslich des Nodalstatus (absoluter 4-Jahres-Vorteil: N0, 5,1%; N+, 5,0%) und des Stadiums (absoluter 4-Jahres-Vorteil: Stadium II, 4,3%; Stadium III, 5,9%).
- ▶ RIB + NSAI gegenüber NSAI allein hatte einen DDFS-Vorteil (HR, 0,715; 95% CI, 0,604-0,847).
- ▶ Das OS ist nach wie vor unausgereift, tendiert aber zugunsten von RIB (HR, 0,827; 95% CI, 0,636-1,074).

Fazit: In dieser 4-Jahres-Landmark-Analyse reduzierte RIB + NSAI das Risiko eines invasiven und entfernten Krankheitsrezidivs um 28,5 % im Vergleich zu NSAI. Dieser Vorteil blieb auch nach der geplanten 3-jährigen RIB-Behandlungsdauer erhalten, was zu einem zunehmenden absoluten Vorteil bis zu 4 Jahren führte. Diese Ergebnisse unterstützen laut den Studienautoren weiterhin die Ergänzung von RIB zur adjuvanten NSAI in einer breiten Population von Patientinnen mit HR+/HER2- EBC mit Rezidivrisiko.



LBA13 - Adjuvantes Ribociclib (RIB) plus nichtsteroidaler Aromatasehemmer (NSAI) bei Patientinnen mit HR+/HER2- Brustkrebs im Frühstadium (EBC): 4-Jahres-Ergebnisse aus der NATALEE-Studie. Presenter: Peter A. Fasching (Erlangen, Deutschland)

Mammakarzinom

T-DXd mit erheblicher und dauerhafter klinischer Gesamt- und intrakranieller Aktivität bei Patientinnen mit HER2+ mBC

- ▶ Das 12-Monats-PFS der BM-Kohorte betrug 61,6 % (95 % KI 54,9, 67,6); das 12-Monats-PFS des ZNS betrug 58,9 % (95 % KI 51,9, 65,3).
- ▶ Dies war bei Patienten mit stabilem (57,8 % 95 % KI 48,2, 66,1) und aktivem (60,1 % 95 % KI 49,2, 69,4) Knochenmark ähnlich.
- ▶ CNS-ORR: 79,2 % (95 % KI 70,2, 88,3 stabile BM) und 62,3 % (95 % KI 50,1, 74,5 aktive BM).

Verträglichkeit

- ▶ ILD/Pneumonitis: 42 (16,0 % BM-Kohorte) und 31 (12,9 % Nicht-BM-Kohorte) Patienten.
- ▶ Fünf ILD/Pneumonitis-Ereignisse wurden zusammen mit einer opportunistischen Infektion (1,9 % BM-Kohorte) gemeldet.

Fazit

T-DXd zeigte laut den Studienautoren eine erhebliche und dauerhafte klinische Gesamt- und intrakranielle Aktivität bei Patientinnen mit HER2+ mBC, einschliesslich einer grossen Kohorte mit stabilem/aktivem BM, ohne neue Sicherheitssignale.



LBA18 - Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) bei Patienten (pts) mit HER2+; fortgeschrittenem/metastasiertem Brustkrebs (mBC) mit oder ohne Hirnmetastasen (BM): DESTINY-Breast12 Primärergebnisse. Nancy Lin (Boston, United States of America), et al.

Lungenkarzinom

Konsolidierung von Durvalumab als neuen Behandlungsstandard bei LS-SCLC

Bei der ersten Zwischenanalyse der Phase-3-Doppelblindstudie mit Placebo (P)-Kontrolle ADRIATIC (NCT03703297) verbesserte laut den Studienautoren die Konsolidierung D vs. P die beiden primären Endpunkte des Gesamtüberlebens (OS) und des progressionsfreien Überlebens (PFS) bei Patienten mit LS-SCLC, die nach cCRT nicht fortgeschritten waren, signifikant. Sie berichten über Daten in vorab festgelegten Untergruppen, die durch frühere cCRT-bezogene Variablen und PCI-Einsatz definiert sind.

Studiendesign

- Die cCRT umfasste entweder eine einmal tägliche (QD) oder zweimal tägliche (BID) Thorax-Strahlentherapie (RT) und 3/4 Zyklen einer Platin-Etoposid-Chemotherapie (CT), ± PCI.
- Die Patienten wurden randomisiert (1–42 Tage nach cCRT) in D (n=264), D + Tremelimumab (n=200; Arm verblindet) oder P (n=266), geschichtet nach Krankheitsstadium und Erhalt einer PCI.

Ergebnisse

- Die Konsolidierung D verbesserte OS und PFS im Vergleich zu P in allen Untergruppen durchweg; das Ausmass des Nutzens von D im Vergleich zu P variierte zwischen den CT-Untergruppen.
- OS und PFS waren sowohl bei D als auch bei P in der BID länger als bei QD RT und PCI-ja im Vergleich zu PCI-nein in den Untergruppen und bei D, aber nicht bei P in den Carboplatin-im Vergleich zu Cisplatin-CT-Untergruppen.

Verträglichkeit

- Die Rate der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (TEAEs) der maximalen Schweregrade 3–4 mit D vs. P betrug 18,8 % vs. 22,8 % in den BID- und 26,4 % vs. 24,7 % in den QD-RT-Untergruppen,
- 31,5 % vs. 31,8 % in den Carboplatin- und 20,8 % in den Cisplatin-CT-Untergruppen
- und 28,4 % vs. 29,6 % in den PCI-Ja- und 19,8 % vs. 17,9 % in den PCI-Nein-Untergruppen.
- Die Raten der TEAEs, die zu einem Abbruch der Dosis oder der P-Dosis führten, lagen bei 17,4 % gegenüber 6,3 % in den BID- und 16,1 % gegenüber 12,4 % in den QD-RT-Untergruppen,
- 16,9 % vs. 10,2 % in Carboplatin- und 16,2 % vs. 10,7 % in den Cisplatin-CT-Untergruppen
- und 17,0 % vs. 15,5 % in den PCI-Ja- und 15,7 % vs. 4,9 % in den PCI-Nein-Untergruppen.

Fazit

D zeigte einen Vorteil gegenüber P, unabhängig von vorherigen cCRT-Komponenten und PCI-Einsatz, was laut den Studienautoren die Konsolidierung von D als neuen Behandlungsstandard bei LS-SCLC unterstützt.

TF

LBA81 - Durvalumab (D) als Konsolidierungstherapie bei SCLC im fortgeschrittenen Stadium (LS-SCLC): Ergebnisse nach vorheriger gleichzeitiger Chemoradiotherapie (cCRT) und prophylaktischer kranialer Bestrahlung (PCI) in der ADRIATIC-Studie. Suresh Senan (Amsterdam, Niederlande), et al.

**PUSH BACK EARLY.
EXTEND LIFE.¹**

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

Erleada[®]
Apalutamide

NEW FORMULATION

1
DAILY TABLET³

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. 3. ERLEADA[®] Information for Healthcare Professionals (Mai 2024), www.swissmedicinfo.ch.

^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[®] apalutamid 60 mg or 240 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 or 1 x 240 mg tablet), 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 (≥ 1/10): arthralgia, diarrhoea, fatigue, fractures, weight loss, skin rash, flushing, hypertension, falls and decreased appetite. **Common** (≥ 1/100 to < 1/10): Alopecia, dysgeusia, hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia, hypothyroidism, ischaemic heart disease, ischaemic cerebrovascular disorders, 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 (60 mg, 4 x 28) or 28 film-coated tablets (240 mg, 2 x 14). **Prescribing category:** B; detailed information: www.swissmedicinfo.ch. **Marketing authorisation holder:** Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug. (CH_CP-327595)

Interview

Im Gespräch mit PD Dr. med. Alexander Siebenhüner



? Ihre Highlights am diesjährigen ESMO?

Der ESMO 2024 war mit Highlights gefüllt im Bereich der gastrointestinalen (GI) Tumoren. Sowohl im oberen als auch im unteren GI-Bereich konnten neue Studienkonzepte mit der Anwendung von Checkpoint Inhibitoren (CKI) oder zielgerichteten Therapeutika für selektionierte Patientengruppen überzeugen. Die Entwicklung unterstreicht erneut, dass bereits zu Beginn einer Tumorbehandlung sowohl im kurativen (neoadjuvanten) als auch fortgeschrittenen Behandlungsbereich eine umfangreiche molekulare Analyse des GI-Tumors erfolgen sollte, um die möglichst beste Therapie für den Patienten zu wählen.

Mein Highlight hierzu ist die Behandlung von Darmtumoren (CRC), welche durch die Detektion einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI/MMR-d), eine Vorbehandlung einer dualen Checkpointblockade komplett und anschliessender Chirurgie kurativ behandelt werden konnte. Dies konnte durch die 3-Jahresanalyse der NICHE-2 mit der Anwendung Ipilimumab und Nivolumab sehr eindrücklich dargestellt werden. Hierbei lag die komplette pathologische Response bei 65 % und die major pathologische Response bei 95 %. Die 3-Jahres-disease-free-survival (DFS) Rate lag bei 100 %. Mein Highlight hierzu liegt vor allem darin, dass diese Patienten keine Radiochemotherapie benötigen, welches unter anderem auch ein Nebenwirkungspotential aufweist. Im Weiteren bewirkt diese Therapie auch bei grossen Tumoren (cT4a/b, N+) eine exzellente Tumorkontrolle. Weitere Konzepte in diesem Bereich waren die NICHE-3 (Nivolumab plus Relatlimab) als auch die IMHUTEP (perioperatives Pembrolizumab). Die Frage, welche nun wissenschaftlich aufkommt, wird sich auf die unterschiedlichen Vorteile der Anwendung von CKI in dem Feld von MSI-h CRC Tumoren bei Untergruppen (z.B. Rektum vs Kolon oder T4a/b vs. T2/3) fokussieren. Hierzu spielen vor allem Einsparungen von Nebenwirkungen und eine Verbesserung des Sicherheitsprofils eine Rolle.

Ein weiteres Highlight im Feld der CRC waren die ersten Ergebnisse der NO-CUT-Studie von lokal fortgeschrittenen MSS/MRR-d Rektumtumoren. Gerade in diesem Feld der Vorbehandlung /totalen neoadjuvanten Therapie (TNT) von Rektumtumoren haben wir in den letzten Jahren eine Fülle von neoadjuvanten Studienkonzepten (z.B. OPRA, OPERA, RAPIDO, etc) gesehen. Das NO-CUT-Konzept verfolgte die Studienfrage des Organerhaltes (organ preservation), was aus meiner Sicht für eine selektionierte Patientengruppe zukünftig möglich wird. Mit der Vorbehandlung (CAPOX und Radio-Chemotherapie) über 18 Wochen wurde anschliessend ein engmaschiges Kontrollintervall eingeleitet. Als «rescue» Option war die Chirurgie möglich. Gerade für Patienten mit einem tiefen bis mittleren Rektumtumoren und einem eher kleinen bis mittleren Tumolvolumen (T2, manche selektionierte T3) und N+ war die Organpreservation in 85 % der Fälle möglich! Die Beobachtungszeit war bis zu 25 Monate in der Präsentation erfolgt und zeigt, dass diese Konzepte der TNT eine hohe Rate von Organpreservationen aufweisen. Wichtig ist hierfür, dass ein standardisiertes Nachsorgekonzept mit der Option der Chirurgie bei einer Situation des Regrowth möglich ist.

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

Wichtig ist auch, dass wir aus negativen Studien lernen können. So haben wir durch die Resultate der SUNSHINE Studie gesehen, dass hoch dosierte Vitamin-D-Anwendung keinen Nutzen für das Überleben (PFS und OS) von CRC-Patienten zeigt. Auch die vorzeitig terminierte SAKK41-13 Studie konnte leider keinen Benefit aufzeigen für die adjuvante Anwendung von Aspirin bei PIK3CA Mutationen. Das OS war nicht verbessert, und im DFS war ein leicht positiver Trend einer Verbesserung von Aspirin erkennbar. Letztlich war die Studie durch ihre vorzeitige Terminierung «underpowered», und aus meiner Sicht kann kein klares Ja und wiederum auch kein Nein zu einem Nutzen von Aspirin bei dieser selektionierten Gruppe der PIK3CA mutierten CRC gegeben werden. Eine weitere Enttäuschung, mit jedoch wichtigen Erkenntnissen für die Zukunft, waren die Präsentationen der IMbrave050 Studie als auch der LEAP-012 Studien. Die IMbrave050 Studie hatte nun die Langzeitdaten der adjuvanten Anwendung von Atezolizumab und Bevacizumab nach Resektion oder Ablation von Hepazellulären Tumoren (HCC) gezeigt. Obwohl der anfängliche Trend zuversichtlich aussah, liegen nun die reiferen Daten vor, welche keinen Gesamtüberlebensvorteil in der adjuvanten Anwendung gegenüber

Placebo zeigte. Offen bleibt die Frage, warum sich der anfängliche Trend nicht bestätigte. Sicherlich ist die kritische Frage des «cross-overs» zu diskutieren als auch eine Subgruppenanalyse der einzelnen HCC Gruppen. Schwieriger wird die Interpretation der LEAP-012 Studie. Hierbei wurde ein eindrücklicher Nutzen von Pembrolizumab und Lenvatinib nach einer TACE im Vergleich zu TACE alleine bei HCC Patienten für das PFS aufgezeigt mit einer HR 0.66. Auch hier war im Langzeitvergleich keine Verbesserung des OS dargestellt. Ich schliesse mich den Autoren als auch den Diskutanten an, dass TACE+ Lenvatinib und Pembrolizumab eine potentielle neue Behandlungsoption für daqs intermediäre HCC ist. Die Herausforderung für uns wird nun die Selektion der HCC Patienten sein, welche den grössten Benefit in der kombinierten Anwendung haben.

Wenn wir das Behandlungsfeld der Magen/Ösophagustumore betrachten, ist die TOP-GEAR eine wichtige/negative Studie. Zusammenfassend konnte hier dargestellt werden, dass eine neoadjuvante Radiochemotherapie keinen Benefit in der neoadjuvanten Phase gegenüber dem bisherigen Standard der perioperativen FLOT Therapie aufweist. Die Fragen, welche wir nun genauer betrachten werden, ist der zusätzliche Nutzen der perioperativen CKI zur FLOT Therapie in den ausstehenden Analysen der MATTERHORN Studie als auch der weiterhin rekrutierenden Studie der DANTE Studie (hierbei sind 10 Zentren in der Schweiz offen).

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

Entsprechend meiner Darstellung ist eine Practice-Changing-Strategie, die Organpreservation durch die gewählte Behandlungsform beim Rektumkarzinom möglich.

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

Eine Bestätigung in meinem klinischen Alltag wurde durch die Fülle der Studien im GI Bereich mit der Anwendung von zielgerichteten Molekülen dargestellt. So war im Oberen GI Bereich HER-2 durch die KN-811 als auch die GASTIC-Destiny-03 ein Highlight. Aber auch im CRC Bereich waren positive Studienergebnisse durch die gezielte Behandlung von KRAS G12C mit Sotorasib in Kombination mit Panitumumab und Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung als auch bei HER-2 Mutationen Zanidatamab plus Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung dargestellt. Zudem sind auch zielgerichtete Behandlungen einer BRAF Mutation beim CRC in der Analyse der Erstlinienbehandlung sehr aussichtsreich. Auch Kombinationsbehandlungen von anti-EGFR und anti-MET beim mCRC wurden demonstriert. Damit bestätigt sich erneut mein Eindruck, dass wir umfangreiche molekulare Analysen vor einem Therapiestart bei GI-Tumoren vornehmen sollten.

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

Erneut wurden fast alle neueren Studienprogramme mit Analysen von ctDNA dargestellt. Ich sehe diese Analyse als neuen Biomarker im Alltag in naher Zukunft als neuen diagnostischen Standard. Gerade bei den neoadjuvanten Behandlungen (z.B. NICHE-2 und NICHE-3) als auch im adjuvanten Setup wird dies ein Biomarker im Alltag werden. Wie gross der Nutzen im metastasierten Setup wird, bleibt noch weiter den Fragestellungen von wissenschaftlichen Programmen reserviert.

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

Die Schweiz engagiert sich, bei den Neuerungen in der Wissenschaft ihren Beitrag leisten zu können. Mit den oben dargestellten stärkeren Subgruppenanalysen und Anwendungen bei selteneren Mutationen, wird sich die Schweiz in internationalen Beteiligungen engagieren. So wird aus meiner Sicht ein wichtiger internationaler Beitrag durch die rekrutierende DANTE Studie mit Schweizer Beteiligung sich in den nächsten 2 Jahren zeigen. Kritischer sehe ich die alleinige Rolle von Studien solitär in der Schweiz zukünftig durchzuführen. Auch bei sogenannten Nischen-Fragen, ist mit der Entwicklung der Mutationsanalysen die Schweiz zu klein, um in einer vertretbaren Zeitspanne genug Patienten rekrutieren zu können. Vielmehr sollte durch ein «proof of concept» eine nachfolgende internationale Kooperation gesucht werden, wodurch die Schweiz sicherlich auch in der einen oder anderen Position eine Führungsrolle übernehmen kann.

▼ Eleonore E. Droux





Lungenkarzinom

Daten, einschliesslich umfassender ctDNA-Analysen, unterstützen perioperatives NIVO als wirksame Therapieoption bei Patienten mit resektablem NSCLC

In der CheckMate 77T-Studie zeigte NIVO bei Patienten mit resektablem NSCLC laut den Studienautoren klinisch bedeutsame Verbesserungen bei EFS und pCR gegenüber PBO. Hier berichten die Autoren über aktualisierte klinische Ergebnisse der Studie, explorative Ergebnisse nach pCR-Status und ctDNA-Analysen.

Studiendesign

- ▶ Patienten mit resektablem NSCLC im Stadium IIA-IIIb wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder neoadjuvante (neo) NIVO + Chemo Q3W (4 Zyklen) gefolgt von adjuvanter (adj) NIVO Q4W (13 Zyklen) oder neo PBO + Chemo Q3W (4 Zyklen) gefolgt von adj PBO Q4W (13 Zyklen).
- ▶ Primärer Endpunkt: EFS nach BICR.
- ▶ Explorative Analysen: Wirksamkeit/Sicherheit nach pCR-Status, ctDNA-Clearance (CL; nachweisbare ctDNA zu Beginn der neo tx bis keine nachweisbare ctDNA am Ende der neo tx) und Rezidiv (keine nachweisbare ctDNA zu Beginn der adj tx bis nachweisbare ctDNA bei der letzten verfügbaren Bewertung der adj Phase).

Ergebnisse

- ▶ Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (mediane Lebensdauer 33,3 Monate) bot NIVO (n = 229) weiterhin einen EFS-Vorteil gegenüber PBO (n = 232) bei allen randomisierten Patienten (2-Jahres-EFS-Raten 65% vs. 44%; HR [95% CI] 0,59 [0,45-0,79]).
- ▶ Die BL-Merkmale, einschliesslich des TN-Stadiums, waren zwischen den Patienten mit pCR (NIVO 58; PBO 11) oder ohne pCR (98; 148) und zwischen den Behandlungsarmen ähnlich, mit der Ausnahme, dass ein höherer Prozentsatz der Patienten mit pCR einen Tumor-PD-L1-Wert von $\geq 1\%$ hatte (NIVO).
- ▶ Bei den Patienten mit pCR (HR [95% CI] 0,59 [0,12-2,91]) oder ohne pCR (0,75 [0,51-1,09]) war das EFS nach der Operation weiterhin günstiger als bei NIVO oder PBO.
- ▶ Bei ctDNA-auswertbaren Patienten (NIVO 76; PBO 64) waren die ctDNA-CL-Raten am Ende der Neo-Therapie im NIVO- vs. PBO-Arm höher (66% vs. 38%);
- ▶ Patienten mit ctDNA-CL hatten höhere pCR-Raten (NIVO 50% vs. PBO 12%) als Patienten ohne (0% vs. 2%).
- ▶ Bei Patienten mit nicht nachweisbarer ctDNA zu Beginn der adj. Therapie (48; 44) waren die ctDNA-Rezidivraten im NIVO- vs. PBO-Arm niedriger (8% vs. 20%);
- ▶ bei Patienten mit pCR (NIVO 26; PBO 5) lagen die ctDNA-Rezidivraten bei 4% vs. 20%, und bei Patienten ohne pCR (22; 39) betrugen die Raten 14% vs. 21%.

Fazit: In dieser aktualisierten Studie hatten die mit NIVO behandelten Patienten laut den Studienautoren weiterhin einen klinischen Vorteil gegenüber PBO, unabhängig vom pCR-Status. Explorative Analysen zeigten eine grössere ctDNA CL in der NIVO- vs. PBO-Gruppe, die mit einem pCR-Vorteil verbunden war. Umgekehrt war die ctDNA-Rezidivrate, ein Marker für das Fortschreiten der Erkrankung, in der adjuvanten Phase im NIVO- vs. PBO-Arm niedriger, und zwar bei Patienten mit oder ohne pCR. Diese Daten, unterstützen laut den Studienautoren perioperatives NIVO als wirksame Therapieoption beim resektablen NSCLC.

▼ TF

LBA50 - Perioperatives Nivolumab (NIVO) vs. Placebo (PBO) bei Patienten (pts) mit resektablem NSCLC: Klinische Aktualisierung der Phase-3-Studie CheckMate 77T. Jonathan D. Spicer (Montreal, Kanada), et al.

Gastrointestinale Tumoren

Kombination von Anlotinib + Penpulimab verlängerte PFS und OS im Vergleich zu Sorafenib signifikant

Diese randomisierte, kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie hatte laut den Studienautoren zum Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Anlotinib (VEGFR/PDGFR/FGFR/c-Kit-TKI) + Penpulimab (monoklonaler Anti-PD-1-IgG1-Antikörper) im Vergleich zu Sorafenib als Erstlinientherapie bei aHCC zu bewerten.

Studiendesign

- ▶ Berechtigte Patienten mit aHCC wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder Anlotinib (10 mg, po, qd, d1-14) plus Penpulimab (200 mg, iv, q3w) oder Sorafenib (400 mg, po, bid).
- ▶ Die Patienten wurden nach makrovaskulärer Invasion und/oder extrahepatischen Metastasen, AFP-Ausgangswert im Serum (<400 vs. ≥ 400 ng/ml) und ECOG-PS (0 vs. 1) stratifiziert.

Ergebnisse

- ▶ 649 Patienten wurden randomisiert (Anlotinib + Penpulimab, 433; Sorafenib, 216).
- ▶ Die demografischen und Ausgangsmerkmale waren in allen Gruppen im Allgemeinen ausgeglichen.
- ▶ Insgesamt wiesen 41 % der Patienten eine makrovaskuläre Invasion und 62 % eine extrahepatische Metastasierung auf.
- ▶ Bei der abschliessenden Analyse für das progressionsfreie Überleben (PFS) waren 313 PFS-Ereignisse aufgetreten.
- ▶ Das mediane progressionsfreie Überleben war mit Anlotinib + Penpulimab im Vergleich zu Sorafenib signifikant verbessert (6,9 Monate [95 % KI 5,8–8,0] vs. 2,8 Monate [2,7–4,1]; HR 0,53 [95 % KI 0,41–0,68]); $p < 0,0001$).
- ▶ Bei der Zwischenanalyse für das Gesamtüberleben waren 338 Ereignisse des Gesamtüberlebens aufgetreten.
- ▶ Die mediane Überlebenszeit wurde mit Anlotinib + Penpulimab im Vergleich zu Sorafenib signifikant verlängert (16,5 Monate [95 % KI 14,7–19,7] gegenüber 13,2 Monaten [95 % KI 9,7–16,9]; HR 0,69 [95 % KI 0,52–0,92]; $p = 0,0013$).

Verträglichkeit

- ▶ Die Inzidenzrate von TRAEs ≥ 3 betrug 48,2 % im Anlotinib+Penpulimab-Arm und 47,4 % im Sorafenib-Arm.
- ▶ Die Nebenwirkungen, die zu einer Dosisanpassung führten (16,2 % vs. 29,9 %), waren bei Anlotinib+Penpulimab niedriger als bei Sorafenib.
- ▶ Die Inzidenz immunvermittelter Nebenwirkungen jeglichen Schweregrads war bei mit Anlotinib + Penpulimab behandelten Patienten geringer: Pneumonitis (2,5 %), Kolitis (0,9 %) und Hepatitis (0,5 %).

Fazit: Die Kombination von Anlotinib + Penpulimab verlängerte laut den Studienautoren das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben im Vergleich zu Sorafenib signifikant, ohne dass neue Sicherheitssignale beobachtet wurden, und stellt eine neue Erstlinien-Behandlungsoption für aHCC dar.

▼ TF

LBA40 - Erste Ergebnisse der Phase-III-Studie ALTN-AK105-III-02: Anlotinib plus Penpulimab versus Sorafenib als Erstlinientherapie (1L) bei fortgeschrittenem hepatozellulärem Karzinom (aHCC). Jian Zhou (Shanghai, China), et al.



IMPRESSUM

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»