

9. September – 13. September 2022

# ESMO 2022 PARIS

Kongressausgabe der **info@onco-suisse**



## EDITORIAL Quo vadis Onkologie?

**WELCOME BACK!** So wurden die Teilnehmer des diesjährigen ESMO-Kongresses (European Society for Medical Oncology), der in diesem Jahr in Paris stattfand, begrüsst. Nach der CORONA-bedingten zweijährigen Pause hatten sich über 20'000 onkologisch interessierte Ärzte auf den Weg in das Kongresszentrum «Porte de Versailles» gemacht, «to see, what's new».

Wohin geht die Reise in der Onkologie? Bei der fast unüberschaubaren Fülle an neuen Daten kann man sich diese Frage stellen.

Die Innovationen bei der Therapie konzentrieren sich auf die beiden Bereiche: **Zielgerichtete Therapien und Immuntherapie**. Dabei werden immer wieder neue molekulare Veränderungen detektiert, die als Target für innovative Therapieansätze dienen. Besonders deutlich wird diese Entwicklung beim NSCLC. Dadurch wird diese Tumor-Entität quasi «pulverisiert», d.h. immer weniger Patienten kommen für eine bestimmte spezifische Therapie in Frage. Dies sind wichtige Schritte in Richtung **individualisierter Präzisionsmedizin**.

Auch bei der **Immuntherapie** gibt es Fortschritte. Dazu gehören die Tumorinfiltrierenden Lymphozyten (TIL). In einer Studie bei Patienten mit einem malignen Melanom konnte gezeigt werden, dass mit solchen TIL auch solchen Patienten eine therapeutische Chance eröffnet wird, die nicht oder nicht mehr auf Checkpoint-Inhibitoren ansprechen.

Eine interessante Herausforderung beim Thema Immuntherapie ist auch die Suche nach Strategien, die die Immunogenität von Tumoren steigern können, die primär nicht für eine Immuntherapie in Frage kommen. Hier spielen Modifikationen des **Micro Environment** eine wichtige Rolle.

Nachdem **Checkpoint-Inhibitoren** bei vielen fortgeschrittenen bzw. metastasierten Tumoren zusätzlich oder als Alternative zur klassischen Chemotherapie etabliert sind, drängen diese jetzt in das adjuvante bzw. neoadjuvante Setting. Erste Erfahrungen bei Patienten mit einem Kolonkarzinom erbrachten erstaunlich gute Ergebnisse im Hinblick auf pathologische Remissionen.

Man muss kein Prophet sein, um sagen zu können, **die Immuntherapie hat das Potenzial für einen Paradigmenwechsel** in Form neuer Standards bei dieser Indikation.

Dieser kurze Überblick möge Sie neugierig machen auf die Details der skizzierten Studien, die Dr. med. Thomas Ferber und Dr. med. Peter Stiefelhagen für Sie in unserer ESMO-Kongresszeitung zusammen getragen haben.

Viel Spass und Gewinn bei der Lektüre wünscht Ihnen

**Eleonore E. Droux**  
Verlegerin

**JETZT KASSENZULÄSSIG  
IN ALK+ NSCLC<sup>1</sup>**

**SELF THINK CHOOSE**  
ALK+ NSCLC BRAIN METASTASES ALUNBRIG

**ALUNBRIG® ZEIGTE EINE ÜBERLEGENE SYSTEMISCHE  
UND INTRAKRANIELLE WIRKSAMKEIT GEGENÜBER CRIZOTINIB<sup>2</sup>**

**VERDOPPLUNG** DES SYSTEMISCHEN PROGRESSIONSFREIEN ÜBERLEBENS VS CRIZOTINIB  
24 vs 11.1 Monate in der Gesamtpopulation (HR 0.48, CI: 0.35–0.66, p <0.0001) gemäss BIRC

**–71% VERRINGERUNG** DES RISIKOS FÜR INTRAKRANIELLE PROGRESSION ODER TOD VS CRIZOTINIB  
in Patienten mit Hirnmetastasen bei Diagnose (HR 0.29, CI: 0.17–0.51, p <0.0001) gemäss BIRC\*

\* Hierzu wurden nur die Hirnläsionen untersucht. Als ein Ereignis des intrakraniellen progressionsfreien Überlebens (PFS) wurde eine radiologische Progression, eine Strahlentherapie des Gehirns oder der Tod gezählt.

**Referenzen:** 1. BAG Spezialitätenliste; [www.spezialitaetenliste.ch](http://www.spezialitaetenliste.ch). 2. Camidge DR, et al. Brigatinib versus Crizotinib in Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Inhibitor–Naive Advanced ALK-Positive Non–Small Cell Lung Cancer: Final Results of the Phase 3 ALTA-1L Trial. J Thorac Onco 2021;S1556–0864(21)02398–4. Online ahead of print.

Fachpersonen können beim Pharmaunternehmen eine vollständige Kopie der zitierten Literatur anfordern.

**Alunbrig®** (brigatinib): Filmtabletten zu 30 mg, 90mg und 180mg brigatinib **I/A:** Als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die nicht mit einem ALK-Inhibitor vorbehandelt sind. Als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit anaplastische-Lymphomkinase (ALK)-positivem, metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) nach Progression unter vorangegangener Behandlung mit Crizotinib. **D/A:** In den ersten 7 Tagen einmal täglich 90 mg, danach einmal täglich 180 mg. Bei Patienten mit schweren Leber- und Nierenfunktionsstörungen ist eine Dosisreduktion erforderlich. Für detaillierte Informationen zu erforderlichen Dosisanpassungen und empfohlenen Dosisreduktions-Stufen siehe Fachinformation. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **W&VM:** Pulmonale Nebenwirkungen (meistens in den ersten 7 Tagen der Behandlung beobachtet), Hypertonie, QT-Verlängerung, Bradykardie, Sehstörungen, erhöhte Kreatinphosphokinase-Werte (CPK), erhöhte Pankreasenzym-Werte, Hepatotoxizität - vorwiegend in Form von ALT/AST und Bilirubin Erhöhung, Hyperglykämie, Lichtempfindlichkeit. Risiko für Embryo-fötale Toxizität, Galactose-Intoleranz, völliger Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption. Für Instruktionen zu Dosisanpassungen und Patientenüberwachung siehe Fachinformation. **IA:** CYP2C8-Inhibitoren. P-gp- und BCRP-Inhibitoren: keine Dosisanpassung empfohlen. CYP3A4-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung von starken und moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden. CYP3A-Induktoren - gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden. CYP3A-Substrate - gleichzeitige Anwendung sollte vermieden werden. Transportersubstrate (P-gp, BCRP, OCT1, MATE1, and MATE2K) - besondere Vorsicht bei gleichzeitiger Anwendung. **S/St:** Alunbrig darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Eine Anwendung während der Stillzeit wird nicht empfohlen. **UAW:** sehr häufig ( $\geq 1/10$ ): Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Anämie, Lymphozytenzahl vermindert, aPTT verlängert, Leukozytenzahl vermindert, Neutrophilenzahl vermindert, Hyperglykämie, Hyperinsulinämie, Hypophosphatämie, Hypomagnesiämie, Hyperkalzämie, Hyponatriämie, Hypokaliämie, Appetit vermindert, Kopfschmerz, Periphere Neuropathie, Schwindelgefühl, Sehstörungen, Hypertonie, Husten, Dyspnoe, Lipase erhöht, Diarrhö, Amylase erhöht, Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz, Obstipation, Stomatitis, AST erhöht, ALT erhöht, Alkalische Phosphatase erhöht, Ausschlag, Pruritus, CPK im Blut erhöht, Myalgie, Arthralgie, Kreatinin im Blut erhöht, Erschöpfung, Ödeme, Pyrexie. **P:** Alunbrig 30 mg: Schachtel mit 28, 56 oder 112 Filmtabletten. Alunbrig 90 mg: Schachtel mit 7 oder 28 Filmtabletten. Alunbrig 180 mg: Schachtel mit 28 Filmtabletten. Bündelpackung (Initiierung der Behandlung) mit zwei Innenschachteln: Alunbrig 90 mg mit 7 Filmtabletten und Alunbrig 180 mg mit 21 Filmtabletten. **Verkaufskategorie:** A. **Zulassungsnummer:** 66738 (Swissmedic). **Zulassungsinhaber:** Takeda Pharma AG, 8152 Opfikon, Schweiz. Ausführliche Informationen finden Sie unter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Für weitere Informationen, siehe Fachinformation Alunbrig® auf [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch) /Patienteninformation Alunbrig® auf [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).



Takeda Pharma AG Thurgauerstrasse 130 8152 Opfikon  
C-APROM/CH/BRI/0002 - 11/2021

**ALUNBRIG®**  
BRIGATINIB  
180mg | 90mg | 30mg  
TABLETTEN

## Immuntherapie beim NSCLC

### Überlebensvorteil auch noch nach fünf Jahren

**In der Keynote-189- und Keynote-407-Studie konnte bei Patienten mit einem fortgeschrittenen/metastasierten NSCLC mit dem Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab plus Chemotherapie das Gesamtüberleben signifikant verbessert werden. Jetzt wurden die Daten nach einem Follow up von fünf Jahren präsentiert.**

«Diese Daten zeigen, dass der Überlebensvorteil auch noch nach dieser langen Zeit besteht», so **Prof. Marina Garassino**, Chicago. In der Keynote-189-Studie wurde Pembrolizumab zusammen mit Pemetrexed plus Cisplatin oder Carboplatin mit der alleinigen Chemotherapie bei Patienten mit einem Nicht-Plattenepithel-NSCLC verglichen. Auch nach fünf Jahren zeigte sich ein Überlebensvorteil unter dem Checkpoint-Inhibitor. Das OS konnte durch die zusätzliche Immuntherapie von 11,3% unter der alleinigen Chemotherapie auf 19,4% verbessert werden. Durch die Kombination wurde das Sterberisiko um 40% reduziert (HR = 0,60). Und das mediane PFS wurde verdoppelt (22 Monate vs. 10,6 Monat) [1].

#### Überlebensvorteil auch beim Plattenepithelkarzinom

In der Keynote-407-Studie wurde die Kombination Pembrolizumab plus Chemotherapie mit der alleinigen Chemotherapie (Carboplatin-Paclitaxel oder nab-Paclitaxel) bei Patienten mit einem metastasierten Plattenepithelkarzinom verglichen. Auch bei diesem Tumor konnte auch noch nach fünf Jahren ein OS-Benefit dokumentiert werden. Die 5-Jahresüberlebensrate betrug unter der Kombination 18,4% im Vergleich zu nur 9,7% unter der alleinigen Chemotherapie. Das Sterberisiko wurde um 29% (HR = 0,71) verringert. Das mediane OS betrug unter Pembrolizumab 17,2 Monate im Vergleich zu 11,6 Monate unter der alleinigen Chemotherapie. «Pembrolizumab ist das erste Immuntherapeutikum, für das bei Patienten mit einem NSCLC unabhängig von der Histologie auch noch nach fünf Jahren ein Überlebensvorteil dokumentiert werden konnte», so Garassino.

Quellen: MSD ESMO Media Event, 10.9.2022 in Paris

#### Literatur

1. ESMO 2022: Abstract #973MO
2. ESMO 2022: Abstract #974MO

▼ PS

## Neue Daten zu Brigatinib (Alunbrig®)

Brigatinib ist ein TKI, der zur Behandlung von Patienten mit einem ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC zugelassen ist. Bei diesen Patienten ist die TKI ALK überaktiv und führt somit zu einem Wachstum der Tumorzellen. (Abstract 1268)

Brigatinib erwies sich bei Patienten mit einem ALK+ NSCLC, die unter Alectinib eine Progression zeigten, als wirksam. Verbesserungen fanden sich beim ORR, DoR, PFS und OS. Mit Brigatinib konnte somit die Alectinib-Resistenz, basierend auf der Mutation 1171N, durchbrochen werden. (Abstract 5370)

Die Frontline-Therapie mit Brigatinib bei Patienten mit einem ALK+ NSCLC war im Hinblick auf Q-TWIST und QA-PFS im Vergleich mit Crizotinib überlegen, d.h. das Qualitäts-orientierte PFS war länger. Die Daten sprechen für den primären Einsatz von Brigatinib.

▼ PS

## Immuntherapie

### Präoperative Immun-Checkpoint-Inhibition mit Nivolumab und Relatlimab ist bei kurativ resezierbarem NSCLC sicher und praktikabel

Die präoperative Immun-Checkpoint-Inhibitor-Therapie (PICIT) ist laut den Studienautoren ein vielversprechender Ansatz für die kurative Behandlung von nicht-kleinzelligem Lungenkrebs (NSCLC). In dieser Studie wird die Durchführbarkeit und Wirksamkeit einer gezielten Behandlung mit PD-1 und LAG-3 vor der Resektion untersucht.

#### Studienanlage (NCT04205552):

- ▶ 60 Patienten mit histologisch gesichertem NSCLC im Stadium IB, II oder IIIA (UICC 8th edition) wurden randomisiert, um zwei präoperative Dosen (q14d) Nivolumab (240 mg, Arm A) oder Nivolumab (240 mg) plus Relatlimab (80 mg, Arm B) zu erhalten.
- ▶ Der primäre Studienendpunkt war die Durchführbarkeit einer kurativ intendierten Operation innerhalb von 43 Tagen nach Beginn der PICIT.

#### Behandlungsergebnisse:

- ▶ Der primäre Endpunkt wurde von allen Patienten erreicht.
- ▶ Die R0-Resektionsrate lag bei 98 %, mit Ausnahme von 2 Patienten mit Pleurakarzinose, die bei der präoperativen Bildgebung nicht erkannt worden war.
- ▶ PICIT-bedingte unerwünschte Ereignisse waren erwartungsgemäss mit Grad  $\geq 3$  bei 4 (Arm A) und 2 (Arm B) Patienten.
- ▶ Zwei in Arm A behandelte Patienten starben innerhalb von 90 Tagen nach der Operation. Die 12-Monats-OS-Rate lag in beiden Armen bei 96% (95% CI: 83-99%), die DFS-Rate bei 91% (78-97%).
- ▶ Die radiologischen Ansprechraten betragen 11% (Arm A) und 27% (Arm B) gemäss RECIST (Gesamtpopulation) sowie 41% (Arm A) und 38% (B) gemäss PERCIST (30 Patienten aus einem Zentrum).
- ▶ Die Raten für ein vollständiges oder schwerwiegendes histopathologisches Ansprechen lagen bei 28% (Arm A) und 32% (Arm B).
- ▶ In 60% (Arm A) und 71% (Arm B) der Resektionen nach PICIT wurden  $\leq 50\%$  vitale Tumorzellen beobachtet.

**Fazit:** Die präoperative Immun-Checkpoint-Inhibition mit Nivolumab und Relatlimab ist laut den Studienautoren bei Patienten mit kurativ resezierbarem NSCLC sicher und praktikabel. Hohe histopathologische Ansprechraten deuten für die Autoren auf eine klinische Wirksamkeit hin, die durch weitere Studien mit Biomarker-Analysen für die künftige Patientenauswahl ergänzt werden sollte.

LBA37 - A randomized, multicentric phase II study of preoperative nivolumab plus relatlimab or nivolumab in patients with resectable non-small cell lung cancer (NEOpredict-Lung) **Martin H. Schuler (Essen, Germany)**

▼ TF

## Urogenital Tumoren

### Überlegener klinischen Nutzen von abi + ola gegenüber abi + pbo als 1L-Therapie bei Patienten mit mCRPC

In der primären Analyse von PROpel (NCT03732820;) verlängerte abi + ola das röntgenologische progressionsfreie Überleben (rPFS) laut den Studienautoren signifikant gegenüber pbo + abi bei 1L mCRPC. Das OS tendierte zu einem Vorteil von abi + ola gegenüber abi + pbo (28,6 % Laufzeit; HR 0,86, 95 % CI 0,66-1,12). Die Autoren berichten über Biomarker-Analysen aus der primären Analyse und aktualisierte Daten zum Gesamtüberleben und zur Sicherheit aus einer geplanten OS-Zwischenanalyse (DCO2).

#### Studienanlage:

- ▶ PROpel ist eine doppelblinde, pbo-kontrollierte Studie.
- ▶ 796 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu ola (300 mg zweimal täglich [bid]) oder pbo und abi (1000 mg einmal täglich) + Prednison oder Prednisolon (5 mg bid) randomisiert, unabhängig vom Status der homologen Rekombinationsreparatur-Genmutation (HRRm).
- ▶ Der primäre Endpunkt war das rPFS nach Einschätzung des Prüfarztes.
- ▶ Das OS war ein wichtiger sekundärer Endpunkt.
- ▶ Zur Klassifizierung des HRRm-Status der Patienten wurden die aggregierten Ergebnisse der Tests für Tumorgewebe (FoundationOne®CDx) und zirkulierende Tumor-DNA (FoundationOne®Liquid CDx) verwendet.

#### Therapieergebnisse:

- ▶ Die Patienten mit HRRm, einschliesslich BRCAm, waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen, und das rPFS war bei allen Biomarker-Untergruppen, einschliesslich der Patienten mit Nicht-HRRm-, HRRm- und BRCAm-Status, zugunsten von abi + ola (HR 0,76, 0,50 bzw. 0,23).
- ▶ Die Sensitivitätsanalyse des rPFS durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung war konsistent.
- ▶ Bei DCO2 (14/03/22) stimmte das rPFS mit der primären Analyse überein (25,0 vs. 16,4 Monate; HR 0,67, 95% CI 0,56-0,81).

**Fazit:** In allen bewerteten Biomarker-Untergruppen wurde laut den Studienautoren mit abi + ola gegenüber abi + pbo eine signifikante Verbesserung des rPFS um  $\geq 5$  Monate beobachtet. Die aktualisierten Ergebnisse zeigen einen anhaltenden Trend zur Verbesserung des OS und unterstützen einen überlegenen klinischen Nutzen von abi + ola gegenüber abi + pbo als 1L-Therapie bei Patienten mit mCRPC

▼ TF

13570 - Biomarker analysis and updated results from the Phase III PROpel trial of abiraterone (abi) and olaparib (ola) vs abi and placebo (pbo) as first-line (1L) therapy for patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), **Fred Saad (Montreal, Canada)**

## Neue Daten zu Mobocertinib (Exkivity®)

Mobocertinib ist ein EGFR-TKI, der speziell für NSCLC-Patienten mit Exon-20-Insertionsmutation zugelassen ist. (Abstract 4247)

Bei Patienten mit einer Platin-basierten Vortherapie zeigte Mobocertinib auch nach zwei Jahren ein ORR von 35% bei einer medianen DoR von 15,8 Monaten und einem PFS von 7,3 Monaten. Die Wirksamkeit konnte in allen Subgruppen dokumentiert werden. (Abstract 1405) Daten aus der Real World zeigen, dass die Patienten im Durchschnitt 4,7 Monate mit Mobocertinib behandelt wurden. Ca. die Hälfte der Patienten erhielt mindestens 2 Dosen. Solche Patienten blieben sogar 10 Monate unter der Therapie.

▼ PS

## Melanom

## Intratumoral verabreichtes Onkolytikum mit bedeutendem langfristigem systemischem Effekt

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Melanom ist das Rezidivrisiko nach der Resektion laut den Studienautoren nach wie vor hoch. Neoadjuvante Therapien vor der Operation lassen den Tumor schrumpfen, verringern das Rezidivrisiko und verbessern möglicherweise die langfristigen Ergebnisse. T-VEC, eine intraläsionale onkolytische Virusimmuntherapie, repliziert selektiv in Melanomen und verstärkt die antitumorale Immunantwort. Die primäre Analyse (NCT02211131) berichtete über ein rezidivfreies 2-Jahres-Überleben (RFS) von 29,5 % für T-VEC + Operation und 16,5 % für die Operation allein bei Patienten mit resektablen Melanom im Stadium IIIB-IVM1a, das auch nach 3 Jahren noch anhielt (Dummer Nat Med 2021). Hier berichten die Autoren über die endgültige 5-Jahres-Analyse.

**Studienanlage (NCT02640534):**

- ▶ Patienten mit resektablem Melanom im Stadium IIIB-IVM1a und  $\geq 1$  injizierbaren kutanen, subkutanen oder nodalen Läsionen wurden im Verhältnis 1:1 zu sechs Dosen neoadjuvanter T-VEC und anschließender Operation (Arm 1) oder sofortiger Operation allein (Arm 2) randomisiert.
- ▶ T-VEC wurde in Standarddosen verabreicht, bis eine Operation durchgeführt wurde, keine injizierbaren Tumore mehr vorhanden waren oder eine Unverträglichkeit auftrat.
- ▶ Eine adjuvante Therapie nach Wahl des Prüfers war zulässig und wurde in beiden Armen in gleicher Weise eingesetzt.

**Behandlungsergebnisse:**

- ▶ Am 30. Mai 2022 betrug die mediane Nachbeobachtungszeit für alle 150 Patienten 63,3 Monate (Bereich 0,1-86,8).
- ▶ Für Arm 1 im Vergleich zu Arm 2 lagen die 5-Jahres-KM-Schätzwerte für das RFS bei 22,3 % und 15,2 % (HR 0,76, 80 % CI 0,60-0,97),
- ▶ die 5-Jahres-KM-Schätzwerte für das EFS bei 43,7 % und 27,4 % (HR 0,57, 80 % CI 0,43-0,76)
- ▶ die 5-Jahres-KM-Schätzwerte für das OS bei 77,3 % und 62,7 % (HR 0,54, 80 % CI 0,36-0,81).
- ▶ Die HRs für das lokale RFS, das regionale RFS und das metastasenfreie Überleben (DMFS) betragen 0,82 (80% CI 0,64-1,06), 0,81 (80% CI 0,62-1,05) bzw. 0,73 (80% CI 0,57-0,94).

**Fazit:** In der abschliessenden Auswertung der grössten randomisierten Studie zur neoadjuvanten Therapie bei Patienten mit resektablem MEL im Stadium IIIB-IVM1a berichten die Autoren über dauerhafte Verbesserungen bei RFS, EFS, DMFS und OS nach 5 Jahren durch neoadjuvante T-VEC + Operation im Vergleich zur Standardoperation. Diese Ergebnisse belegen laut den Studienautoren, dass ein intratumoral verabreichtes Onkolytikum einen bedeutenden langfristigen systemischen Effekt haben kann und unterstützen den Einsatz von neoadjuvanten T-VEC + Chirurgie in dieser Patientenpopulation.

LBA39 - Final 5-year results of the phase II, multicenter, randomized, open-label trial of talimogene laherparepvec (T-VEC) neoadjuvant treatment (Tx) plus surgery vs immediate surgery in patients (pts) with resectable stage IIIB-IVM1a melanoma (MEL), **Reinhard Dummer (Zurich, Switzerland)**

▼ TF

## Urogenital Tumoren

## Camrelizumab + Rivoceranib: Neue Erstlinien-Therapieoption für uHCC

Der Nutzen einer Immuntherapie in Kombination mit einem antiangiogenen TKI bei uHCC ist laut den Studienautoren unklar. Ziel dieser Studie war es, C (Camrelizumab; monoklonaler Anti-PD-1-IgG4-Antikörper) + R (Rivoceranib, Apatinib; VEGFR2-TKI) im Vergleich zu S (Sorafenib) als Erstlinienbehandlung bei uHCC zu untersuchen.

**Studienanlage (NCT03764293):**

- ▶ In dieser internationalen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie wurden die in Frage kommenden Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder C (200 mg, iv, q2w) + R (250 mg, po, qd) oder S (400 mg, po, bid).
- ▶ Die Patienten wurden nach makrovaskulärer Invasion und/oder extrahepatischen Metastasen, geografischer Region (Asien vs. Nicht-Asien) und Ausgangswert des Serum-AFP ( $<400$  vs.  $\geq 400$  ng/ml) stratifiziert.
- ▶ Die primären Endpunkte waren das PFS gemäss den RECIST v1.1-Kriterien des BIRC sowie das OS.

**Behandlungsergebnisse:**

- ▶ Insgesamt 543 Patienten (ITT-Population) wurden randomisiert und erhielten C+R (N=272) bzw. S (N=271).
- ▶ Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 7,8 Monaten war das PFS unter C+R signifikant besser als unter S (median 5,6 Monate [95% CI 5,5-6,3] vs. 3,7 Monate [2,8-3,7]; HR 0,52 [95% CI 0,41-0,65]); 1-seitiger  $p < 0,0001$ ).
- ▶ Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,5 Monaten war das OS mit C+R signifikant länger als mit S (median 22,1 Monate [95% CI 19,1-27,2] vs. 15,2 Monate [13,0-18,5]; HR 0,62 [95% CI 0,49-0,80]; 1-seitiger  $p < 0,0001$ ).
- ▶ ORR, DCR und DoR waren ebenfalls besser mit C+R im Vergleich zu S.
- ▶ Eine präspezifizierte Subgruppenanalyse zeigte, dass die HRs für PFS und OS in der Mehrzahl der Subgruppen eindeutig für C+R sprachen.

**Verträglichkeit:**

- ▶ TRAEs des Grades  $\geq 3$  traten bei 80,9 % unter C+R und 52,4 % unter S auf.
- ▶ TRAEs führten bei 24,3 % (bei 3,7 % beider Wirkstoffe) unter C+R und bei 4,5 % unter S zum Abbruch der Behandlung.
- ▶ 1 tödliche TRAE trat in beiden Armen auf.

**Fazit:** C+R verlängerte laut den Studienautoren das PFS und OS signifikant und verbesserte die ORR im Vergleich zu S und stellt damit eine neue Erstlinien-Therapieoption für uHCC dar. Dies ist die erste positive Zulassungsstudie, die einen Überlebensvorteil mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor plus einem antiangiogenen TKI für uHCC zeigt.

LBA35 - Camrelizumab (C) plus rivoceranib (R) vs. sorafenib (S) as first-line therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): A randomized, phase III trial  
**Shukui Qin (Nanjing, China)**

▼ TF

## Urogenital Tumoren

## Metformin könnte eine bescheidene Wirkung auf die PSA-Dynamik und die Symptomkontrolle haben

Enzalutamid (ENZ) ist laut den Studienautoren eine Standardbehandlung für mCRPC-Patienten, bei denen die Androgenentzugstherapie (ADT) fortschreitet. Metformin (MF) hat sowohl indirekte als auch direkte Auswirkungen auf das Tumorwachstum. In einer Phase-2-Studie führte MF bei nicht-diabetischen mCRPC-Patienten zu einer PSA-Antwort und einer Stabilisierung der Krankheit. Einige epidemiologische Daten deuten auf einen Nutzen von MF bei Prostatakrebspatienten hin. Es gibt präklinische Daten zum Synergismus von ENZ und MF. Mit dieser Studie soll geprüft werden, ob ENZ + MF bei Patienten mit mCRPC, die unter ADT fortschreiten, wirksamer ist als ENZ allein.

**Studienanlage (NCT02640534):**

- ▶ SAKK 08/14 ist eine prospektive, multizentrische, 1:1 randomisierte, offene Phase-2-Studie.
- ▶ 169 Patienten mit mCRPC, die unter ADT fortschreiten ohne vorherige oder aktuelle DM-Therapie.
- ▶ Behandlung: ENZ 160 mg OD allein oder in Kombination mit MF 850 mg BID.
- ▶ Der primäre Endpunkt der Studie ist die Krankheitskontrollrate (DCR) nach 15 Monaten, definiert als mindestens stabile Erkrankung, die während der Studienbehandlung für mindestens 15 mos aufrechterhalten wird.
- ▶ Zu den sekundären Endpunkten gehören OS, EFS, Zeit bis zur PSA-Progression (TTPSAP), unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität.

**Behandlungsergebnisse:**

- ▶ mediane Nachbeobachtungszeit: 44 Monate (95%CI 39,0-48,7).
- ▶ Der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht: Die DCR nach 15 Monaten betrug 52,4% für ENZ + MF bzw. 56,1% für ENZ ( $p=0,644$ ).
- ▶ Es zeigte sich ein Trend zu einem verbesserten medianen EFS für ENZ + MF im Vergleich zu ENZ (19,3 (12,5, 28,1) vs. 15,1 (12,1, 21,4) Monate; HR 0,87 (95%CI 0,60-1,26;  $p = 0,471$ )),
- ▶ medianes TTPSAP (15,8 (11,4, 20,6) vs. 11,0 (9,4, 13,2) mos; HR 0,71 (95%CI 0,49-1,04;  $p = 0,074$ ))
- ▶ mediane Zeit bis zur Schmerzprogression (41,7 (16,9, NA) vs. 20,3 (14,2, 58,4) mos,  $p = 0,474$ )).
- ▶ Das mediane OS war in beiden Armen ähnlich (38,7 (25,9, 50,0) und 40,9 (28,3, 51,7) Monate; HR 1,13 (0,74, 1,71);  $p = 0,575$ ).

**Fazit:** Dies ist laut den Studienautoren die erste randomisierte Studie zur Untersuchung von ENZ + MF bei mCRPC, und sie war negativ für den primären Endpunkt. MF könnte jedoch eine bescheidene Wirkung auf die PSA-Dynamik und die Symptomkontrolle haben. Grössere Studien sind zur Bestätigung erforderlich.

LBA65 - SAKK 08/14 - IMPROVE Investigation of metformin in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) in combination with enzalutamide vs. enzalutamide alone. A randomized, open label, phase II trial  
**Christian A. Rothermundt (St. Gallen, Switzerland)**

▼ TF



# Interview

Im Gespräch mit PD Dr. med. Richard Cathomas



## ? Welche Resultate/Erkenntnisse haben Sie überrascht - positiv und negativ?

Ausgesprochen interessant waren auch an diesem ESMO die stark divergierenden Resultate von Immuntherapie-Studien in verschiedenen Settings.

Ein Highlight war die Präsentation von Chalabi et al. (LBA 7) in der Presidential session zur neoadjuvanten Immuntherapie beim dMMR (deficient mismatch repair) Kolonkarzinom. Mit nur 4 Wochen dauernder Behandlung mit Nivolumab (2 Gaben) und Ipilimumab (1 Gabe) und nachfolgender Operation zwei Wochen später konnte bei sagenhaften 95% der

Patienten eine «major pathological response» und in 67% gar eine pathologische Komplettremission erzielt werden – und dies bei lokal sehr grossen Tumoren. In deutlichem Gegensatz dazu stand das Resultat der in der gleichen presidential session präsentierten Studie zum adjuvanten Einsatz von Nivolumab und Ipilimumab beim hellzelligem Nierenzellkarzinom (ccRCC). Obwohl die Immuntherapie beim metastasierten ccRCC etabliert ist, konnte in dieser Studie kein Vorteil für die Immuntherapie gegenüber Placebo gefunden werden (Motzer et al. LBA 4).

## ? Welche Studienergebnisse sind «practice changing»?

Im Bereich der urogenitalen Malignome wurden die Resultate von sehr vielen randomisierten Phase-3-Studien vorgestellt – leider waren die meisten davon jedoch negativ und keine war practice changing. Einen Einfluss auf die tägliche Praxis könnte haben, dass insgesamt drei Studien zur adjuvanten Immuntherapie beim Nierenzellkarzinom gezeigt wurden und diese alle negativ ausgefallen sind (LBA4, LBA66, LBA67). Diese negativen Ergebnisse stehen in starkem Gegensatz zur Keynote-564-Studie (Choueiri et al. NEJM 2021), die einen Vorteil im krankheitsfreien Überleben für die Therapie mit Pembrolizumab nachweisen konnte. Hier ist sicherlich eine Aufarbeitung der Resultate und eine kritische Diskussion notwendig.

## ? In welchen Bereichen ist noch grösserer Forschungsbedarf nötig?

Nach wie vor werden viele Studien ohne gute präklinische Rationale oder nur auf Basis von rudimentären Phase I Resultaten gemacht. Des Weiteren wird weiterhin oft ein «one size fits all» Ansatz gewählt, anstatt zielgerichtet Patientengruppen auszuwählen. Als negatives Beispiel soll hier die Studie KEYLIN 010 angeführt werden (Yu et al., 1362MO). Diese grosse Phase-3-Studie untersuchte die Kombination von Pembrolizumab und Olaparib bei nicht selektionierten Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und konnte keinerlei Aktivität für diese Kombination zeigen. Hier tut es not, die Ressourcen besser einzusetzen, um Fortschritte zu erzielen.

## ? Was sind die die wichtigsten neuen Entwicklungen auf dem Gebiet der Immuntherapie?

Erneut zeigte sich leider, dass eine weitere Verbesserung des Ansprechens auf die Checkpoint-Inhibitoren sehr schwierig zu erreichen ist. Als letzte Enttäuschung in diesem Feld ist das BEMPEG (Bempegaldesleukin, Aktivierung und Expansion von T-Zellen und NK-Zellen) zu verzeichnen. Trotz ersten guten Resultaten der Kombination von BEMPEG mit Nivolumab waren die Resultate von mehreren Phase-3-Studien in unterschiedlichen Indikationen negativ (z.B. Melanom, Nierenzellkarzinom) und die weitere Entwicklung von BEMPEG wurde gestoppt. Vielversprechender erscheint die Fokussierung auf ausgewählte Patientengruppen, hier konnten bislang die grössten Erfolge erzielt werden (z.B. MSI high). Es gilt weiter herauszufinden, welche Patienten am meisten profitieren können oder eben auch nicht, und daher müssen neben positiv prädiktiven Markern auch negativ prädiktive Marker erforscht werden. Eine weiterer bislang vernachlässigter Bereich ist die Frage nach der optimalen Dosierung und dem optimalen Schedule - hier bestehen viele offene Fragen.

## ? Wie war die Schweiz als Forschungsplatz am ESMO repräsentiert?

Wiederum konnte die SAKK am ESMO einige Resultate von abgeschlossenen Studien präsentieren. Dazu gehörten unter anderem die **RECAP-Studie (SAKK 41/16)** von **Sara Bastian** (431P) beim lokalisierten Rektumkarzinom und die **IMPROVE-Studie (SAKK 08/14)** von **Christian Rothermundt** (LBA 65). In der RECAP-Studie wurde beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom zusätzlich zur neoadjuvanten Chemo-Radiotherapie Regorafenib verabreicht und eine pathologische Remission in 42% erreicht. Die IMPROVE-Studie prüfte randomisiert den Effekt der Zugabe von Metformin gegenüber der Standardtherapie mit Enzalutamid beim mCRPC. Leider war der primäre Endpunkt negativ (Krankheitskontrolle nach 15 Moanten), jedoch zeigte Metformin bei verschiedenen sekundären Endpunkten einen numerischen Benefit.

## ? Ihre Highlights am diesjährigen ESMO?

Ich empfand die Stimmung am diesjährigen ESMO als sehr gut und die TeilnehmerInnen freuten sich über die Präsentation einer Unzahl von hochstehenden Studien und insbesondere über die Möglichkeit, die Resultate kritisch miteinander zu diskutieren. Trotz einigen Mängeln in der Organisation am diesjährigen Kongress bin ich der Meinung, dass der ESMO-Jahreskongress dem ASCO-Jahreskongress dank flexibler Programmgestaltung sowohl bei der Präsentation der neuesten wissenschaftlichen Ergebnisse als auch bei den Educational Sessions den Rang abgelaufen hat.

▼ Eleonore E. Droux

## Lungenkrebs

### DESTINY-Lung02 mit klinisch bedeutsamer Aktivität und einem günstigeren Sicherheitsprofil bei T-DXd 5,4 mg/kg

DESTINY-Lung01 zeigte für das gegen HER2 gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugat T-DXd mit 6,4 mg/kg laut den Studienautoren eine dauerhafte Wirksamkeit bei Patienten mit vorbehandeltem HER2-mutiertem (HER2m) NSCLC (Li et al. N Engl J Med 2022). DESTINY-Lung02 untersuchte hier das Nutzen-Risiko-Profil von T-DXd in den Dosierungen 5,4 und 6,4 mg/kg bei Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem HER2m-NSCLC (NCT04644237). Die Autoren berichten über die Zwischenergebnisse von DESTINY-Lung02.

#### Studienanlage:

- ▶ Verblindete, randomisierte, nicht vergleichende Phase-2-Studie mit Randomisierung im Verhältnis 2:1 auf T-DXd 5,4 bzw. 6,4 mg/kg Q3W.
- ▶ Der primäre Endpunkt war die bestätigte objektive Ansprechrate (cORR).
- ▶ Die vordefinierte frühe Kohorte (**PEC**; Patienten, die  $\geq 4,5$  Monate vor dem Daten-Cutoff randomisiert wurden) wurde so definiert, dass sie Patienten mit Post-Baseline-Tumorbeurteilungen umfasst.
- ▶ Die Studie war nicht für einen statistischen Vergleich der Dosen ausgelegt.

#### Studienergebnisse:

- ▶ Zum Zeitpunkt der DCO (24.03.2022) waren 52 bzw. 28 Patienten in der PEC randomisiert und 101 bzw. 50 Patienten in der SAS wurden mit T-DXd 5,4 bzw. 6,4 mg/kg behandelt.
- ▶ Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 5,6/5,4 Monate bzw. 3,8/3,9 Monate.
- ▶ In der PEC betrug die cORR 53,8 % (95 % KI, 39,5-67,8 %) und 42,9 % (95 % KI, 24,5-62,8 %) bei den Patienten, die T-DXd 5,4 bzw. 6,4 mg/kg erhielten.

#### Verträglichkeit:

- ▶ Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) traten unter T-DXd 6,4 mg/kg im Vergleich zu 5,4 mg/kg in der PEC und SAS häufiger auf (mediane Behandlungsdauer: 4,7/5,5 Monate und 3,3/3,7 Monate).
- ▶ In der SAS trat eine arzneimittelbedingte interstitielle Lungenerkrankung beliebigen Grades bei 5,9 % bzw. 14,0 % der Patienten auf, die T-DXd 5,4 bzw. 6,4 mg/kg erhielten.

**Fazit:** DESTINY-Lung02 zeigte laut den Studienautoren klinisch bedeutsame Aktivität mit T-DXd 5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg bei Patienten mit zuvor behandeltem HER2m-NSCLC in der PEC, mit einem günstigeren Sicherheitsprofil bei T-DXd 5,4 mg/kg.

▼ TF

LBA55 - Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Patients (Pts) With HER2-Mutant Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - Interim Results From the Phase 2 DESTINY-Lung02 Trial, **Koichi Goto (Kashiwa, Japan)**

## Urogenital Tumoren

### ITT-Analyse und OS-Ergebnisse sprechen für Strategie der Deeskalationsbehandlung mit Cetuximab allein

Die optimale Intensität einer Anti-EGFR-basierten Erstlinientherapie für RAS/BRAF wt mCRC nach Erreichen der Krankheitskontrolle ist laut den Studienautoren umstritten. Eine Erhaltungsstrategie mit Anti-EGFR-Monotherapie könnte ihrer Ansicht nach eine wertvolle Option sein, um die Wirksamkeit zu erhalten und gleichzeitig die Toxizität zu reduzieren.

#### Studienanlage (NCT02484833):

- ▶ Patienten mit unbehandeltem RAS/BRAF wt mCRC wurden nach dem Zufallsprinzip (1:1) entweder FOLFIRI/Cet bis PD/Toxizität (Arm A, n=300) oder FOLFIRI/Cet für 8 Zyklen, gefolgt von Cet allein (Arm B, n=306), zugeteilt.
- ▶ Koprimäre Endpunkte waren ein nicht unterlegenes PFS in der modifizierten Per-Protocol (mPP)-Population (Patienten, die über Zyklus 8 hinaus behandelt wurden) und eine geringere Inzidenz von Grad (G)  $\geq 3$  AEs für Arm B im Vergleich zu Arm A.
- ▶ Die mediane FU betrug 22,3 (15-33,8) Monate (m).

#### Behandlungsergebnisse:

- ▶ Die Drop-out-Rate lag bei etwa 40 %.
- ▶ In der mPP-Population (Arm B 183/Arm A 154) traten 291 Ereignisse mit einem mPFS von 10 vs. 12,2 m für Arm B bzw. A auf (HR 1,3, 95%CI 1,03-1,64; p 0,43).
- ▶ In der ITT-Population (Arm B 297/Arm A 296) traten 503 Ereignisse mit einem mPFS von 9 vs. 10,7 m auf (HR 1,1, 95%CI 0,92-1,31; p 0,39).
- ▶ Die mOS betrug 36,6 vs. 30,7 m (HR 0,81, 95%CI 0,6-1,09; p 0,22) bzw. 31 vs. 25,3 m (HR 0,9, 95%CI 0,72-1,12; p 0,32) in der mPP- und ITT-Population.

#### Verträglichkeit:

- ▶ G  $\geq 3$  AEs waren in Arm B im Vergleich zu Arm A (39,9 vs. 44,2%) geringer: Neutropenie (9,8/14,9%), febrile Neutropenie (2,7/5,2%), Diarrhöe (8,2/11%), orale Mukositis (1,6/5,2%), Müdigkeit (0,6/4,6%) und Hauterkrankungen (18/20,1%).

**Fazit:** Die ERMES-Studie beweist laut den Studienautoren nicht die Nichtunterlegenheit der Erhaltungstherapie mit Cet allein. Die unerwartet hohe Abbruchquote und die daraus resultierende geringere statistische Aussagekraft könnten die Ergebnisse beeinträchtigt haben. Die ITT-Analyse und die OS-Ergebnisse sprechen nach Ansicht der Autoren für eine Strategie der Deeskalationsbehandlung mit Cetuximab allein und laufende translationale Analysen könnten es ermöglichen, Patienten auszuwählen, die von der Deeskalationsstrategie profitieren.

▼ TF

LBA22 - Phase III study with FOLFIRI/cetuximab versus FOLFIRI/cetuximab followed by cetuximab (Cet) alone in first-line therapy of RAS and BRAF wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients: The ERMES study **Carmine Pinto (Reggio Emilia, Italy)**

## Urogenital Tumoren

### Sicherheit und Wirksamkeit von Avelumab in der Zweitlinientherapie nachgewiesen

Immun-Checkpoint-Inhibitoren haben bei der Behandlung von mCRC-Patienten laut den Studienautoren versagt, mit Ausnahme von Patienten mit MSI/dMMR-Tumoren. Bei Patienten mit MSI/dMMR-mCRC zeigte jedoch nur eine einzige randomisierte Studie in der Erstlinienbehandlung die Überlegenheit eines Antikörpers gegen PD-1 gegenüber der Standardbehandlung. Ziel der SAMCO-PRODIGE 54-Studie war es, die Wirksamkeit und Sicherheit eines Anti-PD-L1-Antikörpers im Vergleich zu einer Standardbehandlung in der Zweitlinienbehandlung von Patienten mit MSI/dMMR mCRC zu untersuchen.

#### Studienanlage (NCT03186326):

- In dieser nationalen, multizentrischen, offenen Phase-2-Studie wurden Patienten mit MSI/dMMR mCRC, die nach einer Oxaliplatin- oder Irinotecan-basierten Erstlinientherapie ± zielgerichtete Wirkstoffe - eine Progression aufwiesen, randomisiert und erhielten entweder eine Standard-Zweitlinientherapie oder Avelumab (10 mg/kg q2w).
- Primärer Endpunkt war das PFS gemäss den RECIST-1.1-Kriterien, bewertet von den Prüfärzten, bei Patienten mit bestätigtem MSI/dMMR-Status, die mindestens eine Dosis der geplanten Behandlung erhielten (modifizierte Intention-to-Treat-Population [mITT]).
- Die Patienten wurden nach WHO-Leistungsstatus (0-1 vs. 2), BRAF-V600E-Status und Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) stratifiziert.
- Von April 2018 bis April 2021 wurden an 49 französischen Standorten 122 Patienten in die mITT-Population für Wirksamkeitsanalysen aufgenommen (61 in Arm A: Kontrolle; 61 in Arm B: Avelumab).

#### Verträglichkeit:

- TRAEs ≥ Grad 3: 31,7% der Patienten in der Avelumab-Gruppe vs. 53,1% in der Kontrollgruppe.

#### Behandlungsergebnisse:

- Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 33,3 Monaten (Bereich 28,3 bis 34,8) war Avelumab der Chemotherapie +/- zielgerichtete Wirkstoffe bezüglich PFS überlegen (p=0,025).
- Die 12- und 18-Monats-PFS-Raten: 19 % und 9 % in Arm A und 31 % und 27 % in Arm B.
- ORR in beiden Armen ähnlich (28 % vs. 30 %, p=0,45).
- Von den Patienten mit einer Krankheitskontrolle hatten 75% in der Avelumab-Gruppe gegenüber 20% in der Kontrollgruppe nach 18 Monaten eine anhaltende Krankheitskontrolle.

**Fazit:** Die randomisierte Phase-II-Studie SAMCO-PRODIGE 54 hat laut den Studienautoren die Sicherheit und Wirksamkeit von Avelumab in der Zweitlinientherapie von Patienten mit dMMR/MSI mCRC nachgewiesen.

TF

LBA23 - Avelumab versus standard second-line treatment chemotherapy in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients with microsatellite instability (MSI): The SAMCO-PRODIGE 54 randomised phase II trial  
Julien Taieb (Paris, France)

## Lungenkrebs

### CANOPY-A: Beim resezierten NSCLC II-IIIb postoperativ und adjuvanter CTx kein OS-Vorteil mit CAN vs. Placebo

Canakinumab (CAN) ist laut den Studienautoren ein hochaffiner Anti-IL-1 $\beta$ -Antikörper, der in der CANTOS-Studie bei der Verhinderung kardialer unerwünschter Ereignisse (AEs) Placebo (PBO) überlegen war. In einer explorativen Analyse der CANTOS-Studie wurde CAN mit einer signifikanten Verringerung der NSCLC-Inzidenz und -Mortalität in Verbindung gebracht. Hier zeigen die Autoren die Wirksamkeit und Sicherheit von adjuvanter CAN gegenüber PBO bei Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC.

#### Studienanlage:

- CANOPY-A (NCT03447769) ist eine Phase-III-Studie mit erwachsenen Patienten mit vollständig reseziertem NSCLC im Stadium II-IIIb (AJCC/UICC v8), die eine adjuvante Chemotherapie auf Cisplatinbasis (CTx; falls zutreffend) und eine thorakale Strahlentherapie (falls zutreffend) erhalten hatten.
- Eine neoadjuvante CTx- oder Chemoradiotherapie war nicht zulässig.
- Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten CAN (200 mg, n=693) oder PBO (n=689), subkutan, alle 3 Wochen für ≤18 Zyklen.
- Primärer Endpunkt war das DFS; wichtigster sekundärer Endpunkt war das OS.

#### Behandlungsergebnisse:

- für das DFS gab es 208 (30,0%) Ereignisse mit CAN und 218 (31,6%) mit PBO.
- DFS unter CAN verglichen mit PBO nicht signifikant verbessert (Median 35,0 vs. 29,7 Monate; HR 0,94; 95% CI 0,78-1,14; einseitig p=0,258).
- Subgruppenanalysen (vordefiniert auf der Grundlage von demografischen Merkmalen, Ausgangsmerkmale und Biomarkern) ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für das DFS.
- Für das OS, das nur dann formal getestet werden sollte, wenn das DFS statistisch signifikant war, gab es 44 (6,3 %) Ereignisse mit CAN gegenüber 56 (8,1 %) mit PBO.

#### Verträglichkeit:

- SARs des Grades ≥3 traten bei 20,8 % der Patienten in der CAN-Gruppe gegenüber 19,6 % in der PBO-Gruppe auf,
- SARs jeglichen Grades führten bei 4,3 % der Patienten (CAN-Gruppe) gegenüber 4,1 % (PBO-Gruppe) zum Abbruch der Behandlung;
- behandlungsbedingte Todesfälle traten bei 1,3 % der Patienten (CAN-Gruppe) gegenüber 2,3 % (PBO-Gruppe) auf.

#### Fazit:

CANOPY-A zeigte laut den Studienautoren bei Patienten mit reseziertem NSCLC im Stadium II-IIIb nach Operation und adjuvanter CTx keinen Vorteil für das Überleben mit CAN im Vergleich zu PBO. Es gab keine neuen Sicherheitssignale bei der Behandlung mit CAN.

TF

LBA49 - CANOPY-A: Phase III study of canakinumab (CAN) as adjuvant therapy in patients (pts) with completely resected non-small cell lung cancer (NSCLC)  
Edward B. Garon (Santa Monica, United States of America)

## Lungenkrebs

### Serielle Überwachung des ctDNA-T790M-Status machbar

APPLE ist laut den Studienautoren eine randomisierte, nicht vergleichende, offene, dreiarmlige Phase-II-Studie bei Patienten mit häufigem EGFR-mutiertem, behandlungsnaivem NSCLC. Sie soll die Durchführbarkeit einer EGFR-T790M-Längsschnittüberwachung im Plasma und die beste Sequenzierungsstrategie von Gefitinib zu Osimertinib bewerten. Die Autoren berichten über die Ergebnisse von:

- Arm B, n=52 (Gefitinib bis zum Auftreten der zirkulierenden Tumor-DNA (ctDNA) EGFR T790M-Mutation durch cobas EGFR Test v2 oder Progression (PD) durch RECIST) und
- Arm C, n=51/ interner Kontrollarm (Gefitinib bis PD durch RECIST), und dann Wechsel zu Osimertinib in beiden Armen.
- Primärer Endpunkt ist die progressionsfreie Überlebensrate (nach RECIST 1.1) "unter Osimertinib" nach 18 Monaten (PFSR-OSI-18).
- Die meisten Patienten waren weiblich (75% bzw. 65%), Nie-Raucher (71% bzw. 59%) und hatten EGFR Del19 (64% bzw. 65%). Der Altersmedian lag bei 69 bzw. 61 Jahren.
- Ein Drittel der Patienten hatte zu Beginn der Behandlung Hirnmetastasen.
- In Arm B wurden 17% der Patienten (8/47) auf Osimertinib umgestellt, weil sie vor der RECIST-PD eine T790M-positive ctDNA aufwiesen.

#### Behandlungsergebnisse:

- Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt - das PFSR-OSI-18 lag bei 67,2% (84%CI 56,4-75,9%) in Arm B gegenüber 53,5% (84% CI 42,3-63,5%) in Arm C, mit einem medianen PFS von 22,0 Monaten (95% CI 18,6-NR) bzw. 20,2 Monaten (95% CI 14,6-35,0).
- Das mediane OS wurde in Arm B nicht erreicht, gegenüber 42,8 Monaten (95% CI 27,0-NR) in Arm C.
- medianes BPFS in Arm B und C: 24,4 Monate (95% CI 17,9-28,6) und 21,4 Monate (95% CI 14,5-42,8).

**Fazit:** Die serielle Überwachung des ctDNA-T790M-Status bei Patienten mit fortgeschrittenem EGFR-mutiertem NSCLC mittels des Cobas v2.0 PCR-Tests, die mit EGFR-Inhibitoren der ersten Generation ("first-generation EGFR inhibitors") behandelt werden, ist laut den Studienautoren machbar. Eine molekulare Progression vor der RECIST-PD führte bei 17% der Patienten zu einem früheren Wechsel zu Osimertinib mit zufriedenstellenden PFS- und OS-Ergebnissen ohne neue Sicherheitssignale.

TF

LBA51 - Osimertinib treatment based on plasma T790M monitoring in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC): EORTC Lung Cancer Group 1613 APPLE phase II randomized clinical trial  
Jordi Remon Masip (Barcelona, Spain)



# Interview

Im Gespräch mit PD. Dr. med. Arnoud Templeton



## ? Welche Resultate/Erkenntnisse haben Sie überrascht - positiv und negativ?

Sehr positiv überrascht war ich über die unglaubliche Wirkung einer kurzen neoadjuvanten Immuntherapie bei lokal fortgeschrittenen MMR-defizienten Kolonkarzinomen (NICHE-2) und auch bei resezierbaren Melanomen im Stadium III oder IV (SWOG S1801). Umgekehrt war es eine Enttäuschung (und etwas eine Überraschung), dass eine adjuvante Immuntherapie mit Ipilimumab und Nivolumab bei Nierenzellkarzinom das Krankheits-freie Überleben nicht verlängern konnte (CheckMate 914).

## ? Welche Studienergebnisse sind «practice changing»?

Nirogacestat bei progredienten Desmoid-Tumoren – ich hatte von diesem Medikament noch nie gehört und denke, es ist gut zu wissen, dass es da etwas gibt... Ich finde es zudem sehr erfreulich, dass auch bei seltenen Erkrankungen Placebo-kontrollierte Phase 3 Studien möglich sind! Andere Studien waren zwar formal positiv, aber für mich klar nicht «practice changing», z.B. konnte für die Ergänzung von Cabozantinib zu Ipilimumab und Nivolumab beim metastasierten Nierenzellkarzinom eine gewisse Verlängerung des PFS gezeigt werden, allerdings zum Preis von deutlich mehr Toxizität ohne sichtbare Verbesserung von Prognose und/oder Lebensqualität (COSMIC-313).

## ? In welchen Bereichen ist noch grösserer Forschungsbedarf nötig?

Ich denke weiterhin, dass noch grosse Anstrengungen nötig sind, um die optimale Therapie für den einzelnen Patient:in, Tumorcharakteristika inkl. genetischen Informationen zu identifizieren. Aus bereits vorhandenen, aber häufig nicht für wissenschaftliche Fragestellungen verfügbare Daten (von Patient:innen und Tumorerkrankung) könnten wir vermutlich noch sehr viel mehr lernen als wir bisher tun.

## ? Was sind die die wichtigsten neuen Entwicklungen auf dem Gebiet der Immuntherapie?

Es scheint mir gut denkbar, dass zukünftig dank Immuntherapien Organ-erhaltende Konzepte Realität werden könnten!

## ? Wie war die Schweiz als Forschungsplatz am ESMO repräsentiert?

In der Schweiz wird seit Jahren klinische Patientenversorgung auf höchstem Niveau geboten. Meine persönliche Meinung ist, dass die Forschungsaktivitäten der Schweiz deutlich ausbaubar sind und damit auch mehr Studien, die an der ESMO vorgestellt werden, aus der Schweiz stammen könnten.

## ? Ihre Highlights am diesjährigen ESMO?

Für mich war ein wirkliches Highlight, dass der Kongress wieder «vor Ort» durchgeführt wurde, und es möglich war, viele Menschen aus der ganzen Welt nach langer Zeit wieder persönlich zu treffen – und das erst noch in Paris!

▼ Eleonore E. Droux

## Gynäkologische Tumoren

### Olaparib plus Bevacizumab mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des Überlebens

In der primären Analyse der PAOLA-1/ENGOT-ov25 (NCT02477644) führte die Zugabe von Ola zur Bev-Erhaltung nach einer platinbasierten Chemotherapie (PBC) + Bev in der Erstlinie (1L) zu einem signifikanten Vorteil beim PFS bei AOC (HR 0,59, 95% CI 0,49-0,72; P<0,001), insbesondere bei Patienten mit homologer Rekombinationsstörung (HRD+; BRCA1/2-Mutation [BRCAm] und/oder genomischer Instabilität; Ray-Coquard et al NEJM 2019). Hier berichten die Autoren über die vordefinierte endgültige OS-Analyse.

#### Studienanlage:

- ▶ Patienten mit hochgradigem AOC, die auf PBC + bev ansprachen, wurden im Verhältnis 2:1 zu ola-Tabletten (300 mg bid; bis zu 24 Monate [mo]) + bev (15 mg/kg q3w; 15 mo insgesamt) oder Placebo [pbo] + bev randomisiert.
- ▶ OS (ITT)-Population) war ein wichtiger sekundärer Endpunkt.

#### Behandlungsergebnisse:

- ▶ 537 Patienten wurden zu ola + bev und 269 zu pbo + bev randomisiert (mediane Nachbeobachtungszeit 61,7 bzw. 61,9 Monate; OS-Datenreife: 55,3%).
- ▶ Das mediane OS in der ITT-Population betrug 56,5 Monate mit ola + bev gegenüber 51,6 Monaten mit pbo + bev (HR 0,92, 95% CI 0,76-1,12; P=0,4118; OS nach 5 Jahren, 47,3 vs. 41,5%).
- ▶ Bei HRD+-Patienten wurde das OS durch ola + bev verlängert (HR 0,62, 95% CI 0,45-0,85; OS nach 5 Jahren, 65,5 vs. 48,4%), mit einem Vorteil bei HRD+-Patienten mit oder ohne BRCAm-Tumor (tBRCAm)
- ▶ Bei HRD--Patienten wurde kein Nutzen festgestellt (HR 1,19, 95% CI 0,88-1,63).
- ▶ Eine anschliessende PARP-Inhibitor-Therapie erhielten 105 (19,6 %) ola + bev-Patienten gegenüber 123 (45,7%) pbo + bev-Patienten.
- ▶ Die Inzidenz des myelodysplastischen Syndroms, der akuten myeloischen Leukämie und der aplastischen Anämie sowie die Inzidenz neuer primärer Malignome betrug: ola + bev, 9 Patienten [1,6 %] und 22 Patienten [4,1 %]; pbo + bev, 6 Patienten [2,2 %] und 8 Patienten [2,9 %]).

**Fazit:** Trotz eines hohen Anteils von Patienten im Kontrollarm, die nach dem Fortschreiten der Erkrankung einen PARP-Inhibitor erhielten, führte ola + bev laut den Studienautoren zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des Überlebens bei Patienten mit 1L HRD+ mit und ohne tBRCAm, was ola + bev als Standardbehandlung in dieser Situation bestätigt.

▼ TF

LBA29 - Final overall survival (OS) results from the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial evaluating maintenance olaparib (ola) plus bevacizumab (bev) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (AOC)  
Isabelle L. Ray-Coquard (Lyon, France)

## Lungenkrebs

### Standardtherapie für Patienten mit NSCLC im EGFRm-Stadium IB-IIIa nach kompletter Tumorresektion und adjuvanter CT bestätigt

Osimertinib ist ein EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor (EGFR-TKI) der dritten Generation, der laut den Studienautoren EGFR-TKI-sensibilisierende und EGFR-T790M-Resistenzmutationen wirksam und selektiv hemmt. Es ist wirksam bei EGFRm-NSCLC, auch bei Metastasen des zentralen Nervensystems. In der primären Analyse der Phase-III-Studie ADAURA (NCT02511106) zeigte Osimertinib einen signifikanten und klinisch bedeutsamen Vorteil für das krankheitsfreie Überleben (DFS) im Vergleich zu Placebo (PBO) bei Patienten mit vollständig reseziertem EGFRm (ex19del/L858R) NSCLC, ± adjuvante Chemotherapie (CT):

- ▶ Stadium II-IIIa DFS HR, 0,17; 99,06% CI, 0,11, 0,26; p<0,0001;
  - ▶ Stadium IB-IIIa DFS HR, 0,20; 99,12% CI 0,14, 0,30; p<0,0001.
- Die Autoren berichten über aktualisierte explorative Analysen des DFS und der Rezidivmuster nach 2 Jahren zusätzlicher Nachbeobachtung.

#### Studienanlage:

- ▶ Patienten (Alter ≥18 Jahre [≥20 in Japan/Taiwan], WHO PS 0/1, vollständig resezierter EGFRm im Stadium IB-IIIa [AJCC 7. Auflage] NSCLC; adjuvante CT erlaubt) wurden 1:1 zu Osimertinib 80 mg einmal täglich (n=339) oder PBO (n=343) für bis zu 3 Jahre randomisiert.

#### Behandlungsergebnisse:

- ▶ In dieser aktualisierten Analyse betrug die HR für das DFS bei Patienten mit einer Erkrankung im Stadium II-IIIa 0,23 (95 % KI 0,18, 0,30; 242/470 Ereignisse; 51 % Laufzeit); die 3-Jahres-DFS-Rate betrug 84 % mit Osimertinib gegenüber 34 % mit PBO.
- ▶ In der Gesamtpopulation (Stadium IB-IIIa) betrug die DFS-HR 0,27 (95% CI 0,21, 0,34; 305/682 Ereignisse);
- ▶ 3-Jahres-DFS-Rate: 85% mit Osimertinib vs. 44% mit PBO.
- ▶ In der Osimertinib-Gruppe traten weniger lokale/regionale und entfernte Rezidive auf als in der PBO-Gruppe.
- ▶ Die HR für das ZNS-DFS betrug 0,24 (95% CI 0,14, 0,42; 63/470 Ereignisse) im Stadium II-IIIa

**Fazit:** Nach einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren konnte laut den Studienautoren ein anhaltender DFS-Vorteil von Osimertinib gegenüber PBO nachgewiesen werden, der mit der primären Analyse übereinstimmt. Damit wird Osimertinib als Standardtherapie für Patienten mit NSCLC im EGFRm-Stadium IB-IIIa nach kompletter Tumorresektion und adjuvanter CT bestätigt, sofern indiziert.

▼ TF

LBA47 - Osimertinib as adjuvant therapy in patients (pts) with resected EGFR-mutated (EGFRm) stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC): Updated results from ADAURA, Masahiro Tsuboi (Kashiwa, Japan)



NSCLC

## Atezolizumab ist auch einer singulären Chemotherapie überlegen

**Auch für NSCLC-Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand ist die Immuntherapie im Vergleich zu einer milden singulären Chemotherapie die bessere Alternative.**

In der IMpower 110 konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einem fortgeschrittenen NSCLC in der First line der PD-L1-Inhibitor Atezolizumab einer Platin-basierten Doublette überlegen ist. Doch es gibt Patienten, die nicht für eine doppelte Chemotherapie geeignet sind. Bei ihnen stellt sich die Frage: Ist auch bei solchen Patienten der PD-L1-Inhibitor das bessere Therapieregime?

Dieser Frage ist man im Rahmen der IPSOS-Studie, in die 453 Patienten mit einem medianen Alter von 70 Jahren und einem schlechten ECOG PS von  $\geq 2$  aufgenommen wurden, nachgegangen. Die Patienten waren wegen ihres schlechten Allgemeinzustands bzw. der

Komorbidität ungeeignet für eine duale Chemotherapie. Sie erhielten deshalb nach einer 2 : 1 Randomisierung entweder Atezolizumab oder eine singuläre Chemotherapie (Vinorelbine oder Gemcitabine).

Nach einem medianen Follow up 41 Monaten fand sich eine signifikante Zunahme des medianen OS um 32% (10,3 Monate vs. 9,2 Monate). Die 1.Jahres-Überlebensrate betrug unter Atezolizumab 43,7% im Vergleich zu 38,6% unter der Chemotherapie. Nach 2 Jahren waren es 24,3% vs. 12,4%, also eine Verdopplung. Die Vergleichszahlen beim PFS waren 4,2 vs. 4,0 Monate, beim ORR waren es 16,9% vs. 7,9%. „Die Überlegenheit der Immuntherapie fand sich in allen Subgruppen und war unabhängig von der PD-L1-Expression“, so der Studienautor **Prof. Siow Ming Lee**, London. (LBA11)

PS



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



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

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

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

<p><b>VERZENIOS<sup>®</sup> MONOTHERAPY</b></p> <div style="border: 2px solid #00a0c0; padding: 10px; width: 60px; margin: 0 auto;"> <p><b>19.7% ORR<sup>2</sup></b></p> </div> <p>(95% CI: 13.3-27.5) Clinical Benefit Rate (CBR) = <b>42.4%</b> (CBR = ORR+SD<math>\geq</math>6 months)</p>	<p><b>VERZENIOS<sup>®</sup> + AI</b></p> <div style="border: 2px solid #00a0c0; padding: 10px; width: 60px; margin: 0 auto;"> <p><b>28.2 months mPFS<sup>3</sup></b></p> </div> <p>vs. <b>14.8 months</b> with AI alone <b>HR = 0.540</b> (95% CI: 0.418-0.698) p&lt;0.0001</p>	<p><b>VERZENIOS<sup>®</sup> + FULVESTRANT</b></p> <div style="border: 2px solid #00a0c0; padding: 10px; width: 60px; margin: 0 auto;"> <p><b>46.7 months mOS<sup>4</sup></b></p> </div> <p>vs. <b>37.3 months</b> with placebo + fulvestrant <b>HR = 0.757</b> (95% CI: 0.606-0.945) p=0.0137</p>
---	---	---

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

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

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

Lilly

PP-AL-CH-0293/02.2022

### Lokalisiertes Nierenzellkarzinom

### Adjuvante kombinierte Immuntherapie bewährt sich nicht

Auch das lokalisierte Nierenzellkarzinom kann durch eine Nephrektomie nicht immer geheilt werden. Es gibt eine Reihe von Faktoren, die ein erhöhtes Rezidivrisiko anzeigen. Somit stellt sich die Frage, ob bei solchen Hochrisikopatienten eine adjuvante Immuntherapie mit einem Checkpoint-Inhibitor die Prognose verbessern könnte. Dieser Frage ist man im Rahmen einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie (CheckMate 914) nachgegangen. Eingeschlossen wurden 914 Patienten mit einem RCC in einem TNM-Stadium T2 bis T4, die alle komplett reseziert waren und ein erhöhtes Risikoprofil aufwiesen. Sie erhielten entweder den PD-1-Inhibitor Nivolumab plus Ipilimumab oder Placebo über 24 Wochen bzw. bis zum Auftreten eines Rezidivs. Das mediane Follow-up betrug 37 Monate. Der primäre Endpunkt DFS wurde unter der kombinierten Immuntherapie Nivo plus Ipi noch nicht erreicht, unter Placebo lag er bei 50,7 Monaten. Nach 24 Monaten betrug die PFS-Rate unter Nivo + Ipi 76,4%, unter Placebo 74%. Unter der Immuntherapie brachen mehr Patienten die Therapie wegen Nebenwirkungen ab. „Zusammenfassend muss man sagen, dass der Benefit, den die Kombination Nivo +Ipi beim fortgeschrittenen RCC gezeigt hat, sich nicht auf das adjuvante Setting übertragen lässt“ so der Studienautor **Prof. Robert J. Motzer**, New York (LBA4)

PS

### Rezidierte/metastasierte Kopf-Hals-Tumore

### Pembrolizumab verbessert das EFS nicht signifikant

Im Rahmen der KEYNOTE-412-Studie wurde bei Patienten mit einem rezidierten/metastasierten Kopf-Hals-Tumor (HNSCC) die Kombination Pembrolizumab plus Chemotherapie mit einer alleinigen Chemotherapie verglichen. Aufgenommen in diese randomisierte Studie wurden 804 Patienten. Die Kombination erwies sich beim EFS der alleinigen Chemotherapie als überlegen (noch nicht erreicht vs. 46,6 Monate) bei einem medianen Follow-up von 24 Monaten. Doch der Unterschied war nicht statistisch signifikant. Das gleiche gilt für die OS-Rate (77,9% vs. 76,8%). „Neue Sicherheitsaspekte ergaben sich nicht“, so der Studienautor **Prof. Jan-Pascal Machiels**, Brüssel. (LBA5)

PS

# Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Reinhard Dummer



## ? Welche Resultate/Erkenntnisse haben Sie überrascht - positiv und negativ?

Besonders überraschend waren die Ergebnisse zur neoadjuvanten Therapie des Melanoms. Im Rahmen einer randomisierten Studie wurde die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab über ein Jahr versus die neoadjuvante Therapie verglichen. Bei der neoadjuvanten Therapie wurde die identische Behandlungsdosis behalten, aber die Operation der vorhandenen Lymphknotenmetastasen um 3 Monate verzögert. Nur dieser Vorgang der Verschiebung der Operation führte zu einer Verbesserung des Ergebnisses. Das rezidivfreie Intervall wurde wesentlich verlängert.

Dies ist ein starkes Argument für die neoadjuvante Therapie und wird sich in die aktuellen Richtlinien zur Behandlung niederschlagen. Die Ergebnisse werden durch eine Studie mit einer 5-Jahresauswertung unterstützt. Dabei wurde eine Operation alleine verglichen mit einer T-VEC Behandlung gefolgt von einer Operation. Hier verzögerte man ebenfalls die Operation durch die T-VEC Behandlung um ca. 3 Monate. Nach einer 5-jährigen Nachbeobachtungszeit haben deutlich weniger Patienten ein Rezidiv bei denen die neoadjuvante Behandlung mit diesem replizierenden Herpesvirus durchgeführt wurde.

Eine negative Überraschung war, die Vorstellung der Studie zur Wirksamkeit eines pegylierten Interleukin-2 Präparates in Kombination mit dem anti-PD1 Antikörper Nivolumab. Es handelt sich um eine grosse, sauber durchgeführte Phase-III-Studie. Die Zielpopulation waren Patienten mit neu diagnostizierten fernmetastasierten Melanom. Die Patienten wurden randomisiert in den Standardtherapiearm (Nivolumab Monotherapie) oder in den Arm mit der Kombinationstherapie aus Nivolumab und pegylierten Interleukin-2. An der ESMO wurden nun erstmals detailliert die Auswertung der Studienresultate vorgestellt. Die Analyse des primären Endpunktes, progressionsfreies Intervall zeigt leider keinen Vorteil für die neue Kombinationstherapie, im Gegenteil weist die Kurve des Kombinationsarms darauf hin, dass die Therapie sogar schlechter ist als der Monotherapiearm. In Anbetracht der sehr vielversprechenden Phase I und II Daten ist das Ergebnis eine grosse Enttäuschung. Es stellt sich nun die Frage, wieso wir dieses unerwartete Ergebnis erhalten haben. Darüber kann nur spekuliert werden. Eine Möglichkeit besteht jedoch darin, dass die Glykosylierung des neuen Medikaments instabil ist und deshalb auch unerwünschte Interaktionen, zum Beispiel mit regulatorischen T-Zellen, auftreten.

## ? Welche Studienergebnisse sind «practice changing»?

Die oben beschriebenen Ergebnisse zur neoadjuvanten Therapie des Stadium III Melanoms werden durch Daten ergänzt, die im New England Journal of Medicine zur neoadjuvanten Therapie des kutanen Plattenepithelkarzinoms (SCC) publiziert wurden. Hierbei wurde der monoklonale anti-PD-1 Antikörper Cemiplimab eingesetzt. Es kam bei mehr als 50% der Patienten zu einem klinischen Rückgang, der histologisch mit einem deutlichen schrumpfen der Tumormanifestationen verbunden war. Nach erfolgter operativer Entfernung, die meist wie geplant durchgeführt wurde, zeigten die Patienten einen ausgezeichneten Verlauf. Da die chirurgischen Massnahmen bei fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen der Haut oft sehr entstellend sind, werden diese Ergebnisse dazu führen, dass die Immuntherapie früher in die Behandlung dieser Patientengruppe einbezogen wird. Das wird nachhaltigen Einfluss nehmen auf den Einsatz der neoadjuvanten Therapie beim Plattenepithelkarzinom wie auch beim Melanom.

## ? In welchen Bereichen ist noch grösserer Forschungsbedarf nötig?

Beim fortgeschrittenen Melanom besteht grosser Bedarf zur Behandlung von PD-1 resistenten Melanompatienten, sowohl unter adjuvanter Therapie als auch unter palliativer Therapie im Stadium IV. Hier zeichnet sich noch kein Medikament ab, dass die Resistenz verlässlich bei einem Grossteil der Patienten brechen kann. Da die Zahl der Behandlungsoptionen zunimmt, wäre es wichtig, Biomarker oder auch klinische Kriterien zu erarbeiten, die helfen, für den Patienten die richtige Behandlung auszuwählen. Dies könnte auch dazu beitragen, Kosten zu sparen. Denn viele Patienten profitieren sehr von einer Monotherapie und benötigen keine zusätzlichen kostspieligen Behandlungsoptionen.

## ? Was sind die die wichtigsten neuen Entwicklungen auf dem Gebiet der Immuntherapie?

Aktuell sehr spannend ist die klinische Entwicklung von neuen Antikörpern. Eine ganze Reihe von Medikamenten ist hier interessant. Als Beispiel hervorheben möchte ich den Antikörper gegen anti-GDF-15 (Catalym). GDF-15 ist ein immunsupprimierendes Zytokin, dass unter anderem auch beim Schutz der Plazenta im Rahmen der Schwangerschaft eine grosse Rolle spielt. Es wurde nachgewiesen, dass die Serumspiegel von GDF-15 für den Verlauf verschiedener Tumoren von prognostischer Bedeutung sind. Durch die zusätzliche Gabe von Antikörpern gegen dieses Zytokin soll nun die Wirkung von PD-1 basierten Immuntherapien verbessert werden. Die klinischen Daten hierzu wurden von «Melero I. et al.: First-in-human clinical trial of the GDF-15 neutralizing antibody visugromab» während der ESMO vorgestellt. Viele weitere innovative Therapiekonzepte sind in Entwicklung. Besonders vielversprechend in diesem Zusammenhang ist auch der Einsatz bispezifischer Antikörper und bispezifischer Fusionsproteine wie Tebentafusp. Interessant ist auch der Einsatz von Tumor infiltrierenden Lymphozyten. Die Melanomgruppen am National Cancer Institut in Amsterdam, die seit Jahren in diesem Bereich arbeitet, hat eine randomisierte Studie vorgestellt, bei der die Gabe von Tumor infiltrierenden Lymphozyten mit Ipilimumab verglichen wurde. Die Gabe der Tumor infiltrierenden Lymphozyten war Ipilimumab deutlich überlegen.

## ? Wie war die Schweiz als Forschungsplatz am ESMO repräsentiert?

In der Schweiz wird seit Jahren klinische Patientenversorgung auf höchstem Niveau geboten. Meine persönliche Meinung ist, dass die Forschungsaktivitäten der Schweiz deutlich intensiviert werden könnten, und damit auch mehr Studien, die an der ESMO vorgestellt werden, aus der Schweiz stammen könnten.

## ? Ihre Highlights am diesjährigen ESMO?

Das wichtigste Highlight war sicherlich der Stellenwert der neoadjuvanten Therapie beim Melanom, aber auch bei anderen Tumoren. Die presidential session zu diesem Thema war ausserordentlich interessant und wird auf die zukünftigen Behandlungen nachhaltigen Einfluss haben. Aber auch in anderen Bereichen gab es Highlights. In der Session zur Immuntherapie in Entwicklung wurde ein neues bispezifisches Molekül vorgestellt, dass PRAME im Kontext von HLA-Klasse 1 erkennt. Die frühen Daten dieser Studien sehen sehr vielversprechend aus. Man darf also gespannt sein, wie die Therapieoptionen sich weiterentwickeln werden.

▼ Eleonore E. Droux

## Luftverschmutzung und Driver-Mutation: So entsteht bei Nicht-Rauchern das Lungenkarzinom

**Dass die zunehmende Luftverschmutzung neben dem Rauchen der entscheidende Risikofaktor für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom darstellt, ist durch viele wissenschaftliche Daten zweifelsfrei belegt. Doch über den genauen pathogenetische Mechanismus war bisher nur wenig bekannt. Eine neue Studie bringt Licht in das Dunkel.**

Die Forscher konnten zeigen, dass die Luftverschmutzung zu einer vermehrten Freisetzung von Interleukin-1 $\beta$  führt, was wiederum bei Vorliegen von Driver-Mutationen die Manifestation des Tumors bei Nichtrauchern begünstigt. Die Hälfte der Nichtraucher mit einem NSCLC weist solche Driver-Mutationen (EGFR und KRAS) in den Lungenzellen auf.

Ausgewertet wurden die Daten von fast 450.000 Personen, wobei sich eine Assoziation des Krebsrisikos mit dem Ausmass der Luftverschmutzung fand. „Wenn diese Zellen mit einer Driver-Mutation Schadstoff-Partikeln ausgesetzt wurden, trat sehr viel schneller eine maligne Transformation ein als bei guter Luft“, so der Studienautor Prof. Tony Mok, Hong Kong. Deshalb müsse man diskutieren, ob bei Nicht-Rauchern nach einer Driver-Mutation gefahndet werden sollte und bei einem positiven Befund diese Personen einem regelmässigen Lungenkarzinom-Screening mittels CT zugeführt werden sollten. (LBA1)

▼ PS

## Malignes Melanom

### Neo-adjuvante Therapie mit Pembrolizumab ist adjuvanter Gabe überlegen

Bei Patienten mit einem resezierbaren malignen Melanom im Stadium IIB – III und ausgewählten Patienten im Stadium IV stellt sich die Frage, welche Vorgehensweise effektiver ist bzgl. Heilung: Adjuvant oder neo-adjuvant? Dies ist die Rationale für die SWOG S 1801-Studie, in der bei solchen Patienten (n=313) randomisiert Pembrolizumab im adjuvanten (n=159) mit einem neo-adjuvanten (n=154) Setting verglichen wurde. Für das neoadjuvante Vorgehen wurde bzgl. EFS ein signifikanter Vorteil dokumentiert. In der neo-adjuvant behandelten Gruppe verstarben bei einem medianen Follow-up von 14,7 Monaten 14 Patienten, im adjuvanten Setting 22 Patienten. Dies entspricht einer Risikoreduktion von 37%. Die Überlegenheit des neo-adjuvanten Settings zeigte sich in allen Subgruppen, war also unabhängig von Alter, Geschlecht, Stadium, Performance-Status, Ulzeration, LDH und BRAF-Status. Beim neo-adjuvanten Vorgehen fand sich bei 28 von 132 Patienten (21%) eine komplette auch histologische Remission. „Die Daten sprechen eindeutig für ein neo-adjuvantes Vorgehen“, so die Studienautorin Prof. Sapna Patel, Houston. (LBA6)

▼ PS

# Interview

Im Gespräch mit Dr. med. Sara Bastian



## ? Welche Resultate/Erkenntnisse haben Sie überrascht - positiv und negativ?

Fokussiert auf gastrointestinale Karzinome sind im oberen GI-Trakt drei Ergebnisse enttäuschend. Allen voran die LEAP 02 Studie in der Erstlinienbehandlung des HCC mit Pembrolizumab und Lenvatinib. Die Studie war für den primären Endpunkt OS negativ. Hier ist sicher viel Klärungsbedarf, insbesondere da der Vergleichsarm überraschend gut abgeschnitten hat (LBA 34).

Beim metastasierten Pankreaskarzinom konnte in der 2. Linie nach FOLFIRINOX mit Gemcitabine plus Paclitaxel versus Paclitaxel kein Benefit gezeigt werden (PRODIGE 65, LBA 60).

Ebenfalls in der 2. Linie beim metastasierten Cholangiokarzinom hat die Kombination mit Nal-Iri und 5-FU nicht besser performed als 5-FU allein (NALIRICC 53 MO).

Hoffnungsvoll stimmen jedoch frühe Studien (Phase I) bei zielgerichteten Therapien mit jedoch seltenen Targets. Hier allen voran im kurativen Setting des CRC bei MSI high Karzinomen. M. Chalabi präsentierte das pathologische Ansprechen der 107 Patienten der NICHE-1 und 2 Kohorten mit major pathologic response von 95% und einer CR-Rate von 67% nach Ipilimumab und Nivolumab 6 Wochen vor Operation (LBA7). Der Wasserfallplot ist derart eindrücklich, dass dieser bereits von den Discussants als «Chalabi plot» benannt wurde. Hier ist nun der Follow up (PFS, OS) und die Ergebnisse von grösseren Patientenkohorten abzuwarten.

Ebenfalls noch in der frühen Phase sind die Ergebnisse der FGFR2 gerichteten Therapie bei metastasierten Cholangiokarzinom. Der ReFocus-Trial präsentierte erste Ergebnisse aus der Kohorte von vorbehandelten Patienten (LBA12). Das verabreichte RLY-4008 betreffend Ansprechraten mit den Konkurrenten Pemigatinib, Futigatinib und Infragatinib mithalten. Besonders an RLY-4008 ist die irreversible und hochselektive Bindung an FGFR 2 womit weniger Toxizitäten wie Hyperphosphatämie und Diarrhoe auftreten (LBA12). Beim metastasierten CRC ist die KRAS G12C Mutation sehr selten (ca. 3%). Hier wurden 2 Subgruppen aus Basket-Studien mit einem spezifischen Inhibitor Sotorasib (CodeBreak 101, 3150) und Adagrasib (KRYSTAL-1, LBA24) jeweils in Kombination mit einem EGFR-Inhibitor präsentiert mit deutlich längerem Ansprechen als mit Monotherapie.

## ? Welche Studienergebnisse sind «practice changing»?

Für den GI-Bereich kann ich nach dem diesjährigen ESMO leider keine «practice changing»-Empfehlung machen.

## ? In welchen Bereichen ist noch grösserer Forschungsbedarf nötig?

Im Bereich upper-GI kommt nun endlich Bewegung. Beim HCC werden wir Angiogenese Inhibitoren, Immuntherapie und TKI's besser einsetzen können. Hier ist Klärungsbedarf bei der Sequenz vor allem ab der 2. Linie und wie kombiniert werden soll. Das metastasierte Pankreaskarzinom bleibt weiterhin das Sorgenkind. Hier laufen bereits viele neue Ansätze.

## ? Was sind die die wichtigsten neuen Entwicklungen auf dem Gebiet der Immuntherapie?

Die wichtigste Erkenntnis ist, dass sich die Biologie bei MSI-high Colorektalkarzinomen im kurativen Setting sich frappant zum metastasierten Setting unterscheidet. Falls sich die Resultate so Bestätigen, ist ein «organ preserving» Procedere in Zukunft ein grosses Thema.

## ? Wie war die Schweiz als Forschungsplatz am ESMO repräsentiert?

Es wurden 4 Poster von reinen SAKK-Studien präsentiert (SAKK 75/16 1495P, SAKK 08/14 LBA 65, SAKK 07/17 1454P und SAKK 41/16 431P) nebst internationalen Studien mit Schweizer Beteiligung (Mediola 529MO, STAMPEDE LBA 62 uvm.).

## ? Ihre Highlights am diesjährigen ESMO?

Einen «Chalabi plot» zu sehen ist das absolute Highlight, wenngleich nicht viele Patientinnen und Patienten davon in Zukunft profitieren könnten.

Die zielgerichteten Therapien wie KRAS-Inhibitoren, FGFR-Inhibitoren sowie Kombinationen mit Immuntherapien, wie oben erwähnt, weisen in die Richtung, dass auch im GI-Bereich gute Ergebnisse bei seltenen Targets geprüft und gezeigt werden können.

▲ Eleonore E. Droux

## 431P Neoadjuvant treatment with Regorafenib and Capecitabine combined with radiotherapy in locally advanced rectal cancer. A multicenter phase Ib trial (RECAP) SAKK 41/16



Sara Bastian<sup>1</sup>, Markus Joerger<sup>2</sup>, Daniela Baertschi<sup>3</sup>, Lisa Holer<sup>3</sup>, Matthias Guckenberger<sup>4</sup>, Wolfram Jochum<sup>5</sup>, Dieter Koeberle<sup>6</sup>, Alexander R. Siebenhüner<sup>7</sup>, Andreas Wicki<sup>8</sup>, Martin D. Berger<sup>9</sup>, Ralph C. Winterhalder<sup>10</sup>, Carlo R. Largiadè<sup>11</sup>, Melanie Löffler<sup>6</sup>, Katarzyna Mosna-Firlejczyk<sup>12</sup>, Angela Fischer Maranta<sup>1</sup>, Roger von Moos<sup>1</sup> for the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK)

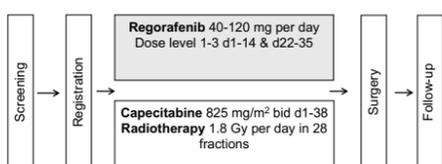
1. Kantonsspital Graubünden, Department Oncology Switzerland; 2. Kantonsspital St. Gallen, Department of Medical Oncology/Hematology, Switzerland; 3. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) Competence Center, Switzerland; 4. University Hospital of Zurich, University of Zurich, Department of Radiation Oncology, Switzerland; 5. Kantonsspital St. Gallen, Institute of Pathology, Switzerland; 6. Claraspital Basel, Department Oncology, Switzerland; 7. University Hospital Zurich and University Zurich, Department of Medical Oncology and Hematology, Switzerland; 8. University Hospital Basel, Department Oncology Switzerland; 9. Department of Medical Oncology, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Bern, Switzerland; 10. Kantonsspital Luzern, Department Oncology, Switzerland; 11. Bern University Hospital, University of Bern, Department of Clinical Chemistry, Switzerland; 12. Claraspital Basel, Department Radiation Oncology, Switzerland.

Abstract: 431P

### Background

- Currently high risk locally advanced rectal cancer (LARC) patients are treated with intensified neoadjuvant chemotherapy and radiation (TNT).
- Another approach is using a multi TKI Sorafenib instead of Oxaliplatin or Irinotecan. The precedent SAKK 41/08 study with Sorafenib combined with long course chemoradiation (LcCRT) showed npCR/pCR rate of 60% (45% npCR, 15% pCR) with acceptable toxicities. (1-3)
- This potential improvement in clinical outcome by adding a multi-TKI as Regorafenib (R) to LcCRT was investigated in the SAKK 41/16 trial.

### Methods



- Patients with T3-4 and/or N+ M0 rectal cancer were included. A DYPD wildtype status was mandatory.
- Neoadjuvant LcCRT was given with Capecitabine 825mg/m<sup>2</sup> d1-d38 and 28 fractions of 1.8Gy (50.4Gy).
- R was added d1-14 and d22-35. R was given in a dose escalation (DE) 3+3 design 40, 80 and 120 mg qd.
- The recommended dose (RD) of 80 mg was used for cohort expansion (CE) including 19 patients (6 patients from DE and additional 13 patients from CE).
- The primary endpoints were dose limiting toxicity (DLT) for the DE and for the CE pathological response defined as grade 3 (near complete regression npCR) or 4 (complete regression pCR) according to Dworak histopathological classification.
- Statistical considerations: 19 patients were required based on a one-sided type I error 20% and a power 80% for a single-stage design assuming a npCR/pCR rate of ≥ 40% for H1 compared to npCR/pCR rate of ≤ 20% for H0.

### Results I Dose Escalation

- Between 03.03.2017 and 22.04.2021, 25 patients were accrued into the trial from 6 sites in Switzerland.

Tab 1 Baseline characteristics (DE and CE)

Variable	Total (N=25)
Sex	
Female / Male	9 (36%) / 16 (64%)
Age median (range)	62 y (46-75 y)
WHO performance status	
0	25 (100%)
mrT	
T3 / T4a / T4b	21 (84%) / 2 (8%) / 2 (8%)
mrN	
N0 / N1 / N2	4 (16%) / 12 (48%) / 9 (36%)
RAS status	
Wild-type / RAS mut / Unknown	13 (52%) / 11 (44%) / 1 (4%)

Tab 2 Primary endpoint dose limiting toxicity (DLT)

Dose Level (DL)	DLT
40 mg (n=3)	no
80 mg (n=3)	no
120 mg (n=3)	2 DLT G3 maculo-papular skin rash G3 dermatitis in radiation field
80 mg (n=3)	2 DLT in 1 patient G3 arterial hypertension, G3 Palmar-plantar-erythrodysesthesia syndrome

- The median delivered radiation dose was 50.4 Gy (min 43.2, max 50.4). Dose reduction was needed in 2 patients in DL 2 due to toxicity.
- Dose modifications for R were necessary in 3 patients (2 dose level (DL) 2 and 1 DL 3).
- Dose modification of at least one dose of Capecitabine was done in 16 patients. Mostly due administrative reasons and bank holidays, only 4 reductions were done due to toxicities in DL 2.
- From 25 patients 24 underwent surgery. Total mesorectal excision (TME) was performed in 18 patients, abdomino-perineal excision (APR) in 5 patients.
- 1 patient was not operated due to clinical CR.
- All patients had R0 resection.

### Results II Cohort Expansion

- Cohort expansion (CE) n=19, 6 patients from DE were included.

Tab 3 Primary endpoint pathological response (central review)

Variable	Total (N=19)
Dworak tumor regression grade	
0: No regression	1 (5.3%)
1: Minimal regression	0 (0.0%)
2: Moderate regression	9 (47.4%)
3: Good regression	5 (26.3%)
4: Total regression	3 (15.8%)
Missing*	1 (5.3%)

\*1 patient was not operated due clinical CR after neoadjuvant treatment and followed a watch and wait strategy

- The primary endpoint of Dworak 3 and 4 npCR/pCR was reached in 8 patients (42.1%, one-sided 80% CI (lower bound): 30.7%; 95% CI: 20.3%-66.5%).

- No relationship between RAS status and response could be found (Fisher test, p = 1).

Tab 4 Secondary endpoints

Variable	Operated patients (N=18)
R0 resection	18 (100%)
CRM clear	18 (100%)
Quality of mesorectal excision	
Complete	15 (83.3%)
Near complete	2 (11.1%)
Incomplete	1 (5.6%)
Sphincter preservation	14 (77.8%)
Downstaging T and/or N	11 (61.1%) / 15 (83.3%)
Postoperative complications	6* (35.3%)

\*including insufficiency of anastomosis 1 (5.6%), local infection 3 (17.6%), need for local intervention (reoperation, drainage of hematoma/abscess) 3 (17.3%), bladder dysfunction 1 (5.6%), erectile dysfunction 1 (5.6%)

\*one operated patient did not have a postoperative assessment (N=17)

- No grade 4/5 toxicities from the trial treatment with R were observed.
- 15 (83.3%) patients showed a downstaging of T or N from initial assessment with MRI compared to the pathological assessment at surgery.
- All patients had good quality of surgery (all R0, CRM clear, 83.3% completeness of quality of mesorectal excision according to Nagtegaal).
- Postoperative complications are in line what is observed with standard CRT. (1-3)
- No local relapse occurred, 1 patient suffered distant relapse in the liver (Fig.1+2)

Fig 1: Time to local relapse

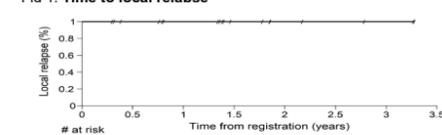
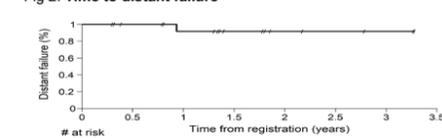


Fig 2: Time to distant failure



### Conclusions

- Adding Regorafenib in RD 80 mg to LcCRT in LARC reached the primary endpoint for the CE and showed high activity.
- This regimen did not prolong the neoadjuvant treatment time in contrast to TNT. Toxicity was manageable, and postoperative complications were as expected.
- This regimen deserves further investigation especially in efficacy comparison to TNT regimens.

### References

- 1 R. von Moos et al. Neoadjuvant radiotherapy combined with capecitabine and sorafenib in patients with advanced KRAS-mutated rectal cancer: A phase III trial (SAKK 41/08) Cancer, 2019; Jan;89:82-89
- 2 R. Bahadoor et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial Lancet Oncol 2021; 22: 29-42
- 3 T. Conroy et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial; Lancet Oncol. 2021 May;22(5):702-715.

\* 1st author COI: Advisory role Astra Zeneca, BMS, MSD, travel grant Roche.

### Acknowledgments:

The trial was supported by Bayer and research agreements with the following institutions: Swiss State Secretary for Education, Research and Innovation (SERI), Swiss Cancer Research Foundation (SCS) and Swiss Cancer League (SCL).



**mHSPC, nmCRPC or mCRPC**

Over 1400 patients treated daily in Switzerland<sup>1</sup>

Reference: 1 IQVIA Database CH, XTANDI™ in packs, June 2022.

The referenced Data and publications can be provided upon request.

**mHSPC:** metastatic hormone sensitive prostate cancer; **nmCRPC:** nonmetastatic castration resistant prostate cancer;

**mCRPC:** metastatic castration resistant prostate cancer.

General classification for dispensing: category B.

Indications reimbursed according to specialty list limitation.

For further information, please refer to the full prescribing information published at [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch).

**Astellas Pharma AG, Richtiring 28, 8304 Wallisellen. [www.astellas.ch](http://www.astellas.ch).**

07/2022 XTD\_2022\_0047\_CH



## Melanom

## LXH254 in Kombination mit LTT462 oder Trametinib zeigt eine vielversprechende Wirksamkeit bei NRAS-mutiertem, immunresistentem Melanom

Die Studienautoren untersuchen LXH254 in Kombination mit LTT462 (ERK1/2-Inhibitor), Trametinib (MEK1/2-Inhibitor) oder Ribociclib (CDK4/6-Inhibitor) bei vorbehandelten BRAF-V600- oder NRAS-mutierten Melanomen.

**Studienanlage (NCT04417621):**

- ▶ Offene Phase-II-Studie mit einem Auswahlteil und anschließender Erweiterung.
- ▶ In der Selektionsphase wurden Patienten mit Melanom (BRAF-V600- und NRAS-Mutationen getrennt zugeordnet) randomisiert und erhielten LXH254 (400 mg zweimal täglich [BID]) + LTT462 (200 mg einmal täglich [QD]; L+L), Trametinib (0,5 mg QD; L+T) oder Ribociclib (400 mg QD; L+R).
- ▶ Auf der Grundlage von Phase-I-Erweiterungsdaten wurde das L+T-Schema in LXH254 200 mg BID + Trametinib 1 mg QD (L+T1) geändert.
- ▶ Die Patienten hatten zuvor  $\geq 1$  Anti-PD-(L)1-Inhibitor erhalten;
- ▶ Patienten mit BRAF-V600-mutierter Erkrankung hatten eine vorherige Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor  $\pm$  einem MEK-Inhibitor als letzte Therapie-Linie.
- ▶ Das primäre Ziel war die Bewertung der Wirksamkeit der LXH254-Kombinationen anhand der Gesamtansprechraten. Wichtige sekundäre Ziele waren Sicherheit und Verträglichkeit.

**Behandlungsergebnisse:**

- ▶ Bis zum 2. Mai 2022 wurden 48 BRAF-V600-mutierte und 86 NRAS-mutierte Patienten mit fortgeschrittenem Melanom in die Studie aufgenommen;
- ▶ 77 % hatten  $\geq 2$  vorherige Therapien erhalten.
- ▶ Die Tabelle im Abstract zeigt das Ansprechen.

**Verträglichkeit:**

- ▶ Insgesamt hatten 96% der Patienten therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (TRAEs) jeglichen Grades, am häufigsten
- ▶ Hautausschlag (35%; L+L: 36%, L+T: 36%, L+T1: 40%, L+R: 23%),
- ▶ akneiforme Dermatitis (28%; L+L: 29%, L+T: 41%, L+T1: 27%, L+R: 14%),
- ▶ Übelkeit (25%; L+L: 30%, L+T: 23%, L+T1: 10%, L+R: 27%),
- ▶ Pruritus (24%; L+L: 25%, L+T: 21%, L+T1: 23%, L+R: 14%)
- ▶ Müdigkeit (21%; L+L: 17%, L+T: 14%, L+T1: 27%, L+R: 32%).
- ▶ TRAEs des Grades  $\geq 3$ : 46% der Patienten: Hautausschlag (7%) war am häufigsten.

**Fazit:** Diese Kombinationen wiesen laut den Studienautoren ein tolerierbares Sicherheitsprofil auf; die häufigsten Toxizitäten waren Hauterkrankungen. LXH254 in Kombination mit LTT462 oder Trametinib zeigt eine vielversprechende Wirksamkeit bei NRAS-mutiertem, immunresistentem Melanom.

▼ TF

LBA40 - Phase II study of multiple LXH254 drug combinations in patients (pts) with unresectable/metastatic, BRAF V600- or NRAS-mutant melanoma, **Celeste Lebbe (Paris, France)**

## Kolonkarzinom

## Vielversprechende Daten zur neoadjuvanten Immuntherapie

**Die neoadjuvante Immuntherapie eröffnet neue Therapiemöglichkeiten bei verschiedenen Krebsarten. Dazu gehört auch das kolorektale Karzinom, wie die Daten der NICHE-2-Studie zeigen.**

Das 3-Jahres-Rezidivrisiko liegt bei Patienten mit einem Hochrisiko-Kolonkarzinom (T4 und/oder N2) trotz adjuvanter Chemotherapie bei über 40%. Somit besteht dringender Bedarf für neue Therapiestrategien wie der Immuntherapie.

Dies ist die Rationale für die NICHE-2-Studie. Aufgenommen in diese Studie wurden 112 Patienten mit einem nicht metastasierten Kolonkarzinom, wobei es sich um dMMR-Karzinome handelte. 77% der Patienten waren im Stadium III und bei 64% handelte es sich um einen T4-Tumor. Die Endpunkte waren Sicherheit und die 3-Jahres-DFS. Zu den sekundären Endpunkten gehörte das pathologische Ansprechen. Die Patienten erhielten eine Dosis Ipilimumab und zwei Dosen Nivolumab, bevor sie danach innerhalb von 6 Wochen der Operation zugeführt wurden.

Bei einer medianen Zeitspanne von 5 Wochen zwischen dem Beginn der Immuntherapie und der Operation wurde bei 99% der Patienten ein pathologisches Ansprechen dokumentiert. Bei 95% war der Tumor auf weniger als 10% an vitalem Tumorgewebe geschrumpft. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten trat bei keinem Patienten ein Rezidiv auf. Nur bei 3 Patienten musste die Operation wegen unerwünschter Ereignisse verschoben werden. „Die ersten Überlebensdaten sprechen dafür, dass die neoadjuvante Immuntherapie das Potenzial hat, zur Standardtherapie zu werden“, so **Prof. Myriam Chalabi**, Amsterdam. (LBA7)

▼ PS

## mHSPC

## Monotherapie ist nicht mehr State-of-the-Art

**Das mHSPC ist eine komplexe und heterogene Erkrankung, bei der es darum geht, eine Progression in die Kastrationsresistenz zu verhindern. In der ARCHES- und ENZAMET-Studie konnte der nicht-steroidale Androgenrezeptor-Antagonist der zweiten Generation nämlich Enzalutamid zusammen mit einer ADT seine überzeugende Wirkung unter Beweis stellen.**

„Eine ADT-Monotherapie ist heute beim mHSPC nicht mehr State-of-the-Art“, so **Prof. Sharokh Shariat**, Wien. Doch obwohl in allen Leitlinien die Kombination als Standard empfohlen werde, erhalte immer noch eine nicht unerhebliche Zahl von Patienten keine Kombination. Dies sei aber nur noch in Ausnahmesituationen bei alten gebrechlichen Patienten gerechtfertigt. Als Kombinationspartner hat sich der nicht-steroidale Androgenrezeptor-Inhibitor Enzalutamid (Xtandi®) in grossen Studien sehr bewährt. Für die Gabe dieser Substanz sprechen vor allem die im Vergleich zu Docetaxel bessere Verträglichkeit und die damit assoziierte bessere Lebensqualität. „Die Wahl der Erst-Therapie ist entscheidend für den weiteren Verlauf“, so **Prof. Payne**, London.

**ARCHES-Studie: Auch das OS wird verbessert**

Im Rahmen der randomisierten Placebo-kontrollierten ARCHES-Studie wurde Enzalutamid plus ADT mit Placebo plus ADT verglichen. Eingeschlossen wurden 1.150 Patienten mit einem mHSPC. Mit Enzalutamid wurde das Risiko eines radiografischen Progresses (rPFS) um 61% reduziert. Das rPFS stieg bei einem medianen Follow up von 21,5 Monaten von 38,9 auf 49,8 Monate. Der Vorteil der Kombination war in allen Subgruppen konsistent. Trotz Cross-Over blieb der Vorteil der frühen Therapie mit Enzalutamid erhalten. Cross-Over-bereinigt fand sich eine Verbesserung des Gesamtüberlebens von 43% unter Enzalutamid. Auch die Daten bzgl. der Zeit bis zur Kastrationsresistenz sprechen für Enzalutamid, d.h. das Risiko für eine Progression in die Kastrationsresistenz wurde um 61% gesenkt [1].

**ENZAMET-Studie: Besser als Vergleichstherapie**

Eingeschlossen in diese Studie waren 1.125 Patienten mit einem mHSPC. Verglichen wurde randomisiert Enzalutamid plus ADT mit einer aktiven Vergleichstherapie aus einem Nichtste-

roidalen Antiandrogen (NSAA)  $\pm$  Docetaxel plus ADT. Nach insgesamt mehr als fünf Jahren (68 Monate) zeigte die Zweit-Analyse, dass der Überlebensvorteil, der bei der Primäranalyse dokumentiert werden konnte, anhält. Während in der Enzalutamid-Gruppe das OS noch nicht erreicht war, lag dieses in der Standardgruppe bei 73,2 Monaten. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag unter Enzalutamid bei 67% vs. 57% unter dem Standard. Dies entspricht einer Verbesserung des Gesamtüberlebens von 30%. Dabei ist zu berücksichtigen, dass 76% der Patienten im Kontroll-Arm im Verlauf der Studie auf Enzalutamid wechselten. Der Überlebensvorteil bei Enzalutamid zeigte sich in allen Subgruppen [2]. In beiden Studien war das Sicherheitsprofil von Enzalutamid konsistent mit den bisherigen langjährigen Erfahrungen

**Wirkung unabhängig von PSA-Wert**

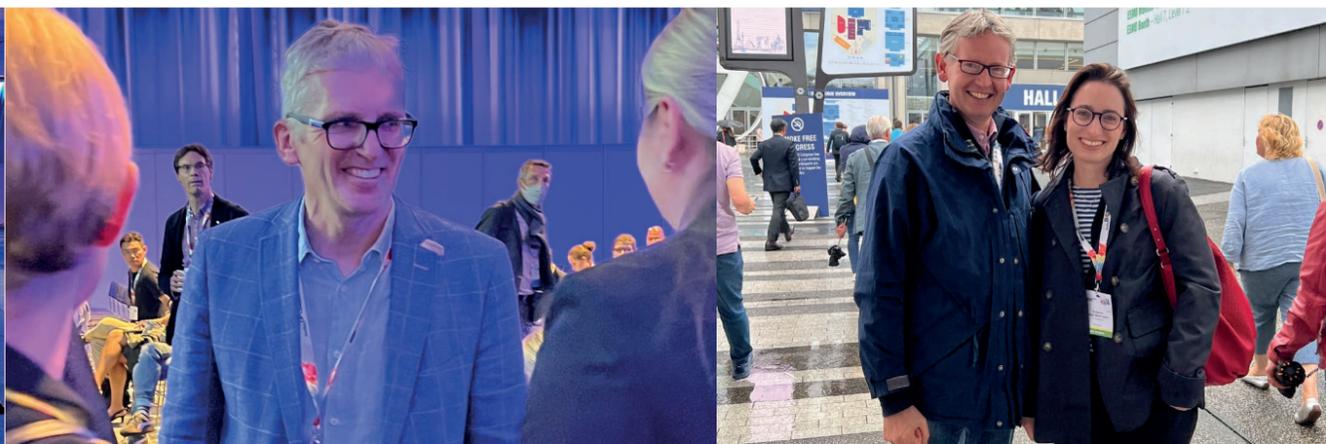
Im Rahmen einer Post-hoc-Analyse der ARCHES-Studie ist man der Frage nachgegangen, ob die Überlegenheit von Enzalutamid für alle PSA-Subgruppen gleichermassen gilt. In der initialen Gesamtauswertung lag der mediane PSA-Wert bei 5,21  $\mu\text{g/l}$ . Die günstigen Ergebnisse für Enzalutamid in Bezug auf das rPFS waren bei der Patientengruppe mit einem unter diesem Mittelwert liegenden PSA-Wert vergleichbar mit der Gruppe, bei der der mediane PSA-Wert darüber lag. Jetzt wurden die Ergebnisse nochmals anhand von 3 Subgruppen analysiert: Gruppe 1 mit einem PSA-Wert  $< 0,2 \mu\text{g/l}$ , Gruppe 2 mit einem PSA-Wert  $> 0,2 - 4 \mu\text{g/l}$  und Gruppe 3 mit einem PSA-Wert  $> 4 \mu\text{g/l}$ . Sowohl bei den Daten für das rPFS als auch für das OS waren die positiven Ergebnisse von Enzalutamid konsistent und bei einer Cross-over Adjustierung sogar noch ausgeprägter.

▼ PS

**Quellen:** Satellitensymposium: The maturing treatment landscape of mHSPC im Rahmen des ESMO 2022, 11.9.2022 in Paris; Veranstalter: Fa. Astellas, #1398P

**Literatur**

1. Armstrong AJ et al., J Clin Oncol 2022. doi:10.1200/JCO.22.00193
2. Davis ID et al., ASCO 2022, J Clin Oncol 40, 2022 (suppl 17; abstr LBA5004)



## Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom Triple-Therapie verlängert das PFS

### Die COSMIC-313-Studie zeigt eine Überlegenheit der Triple-Therapie (Nivo+Ipi+Cabozantinib) bei Patienten mit einem erhöhten Risiko.

Der TKI Cabozantinib (C) inhibiert verschiedene TKs, nämlich MET, VEGFR und MER. Dadurch steigert diese Substanz die Immunogenität des Environment und verstärkt somit die Wirksamkeit eines Checkpoint-Inhibitors. Dies ist die Rationale für die kombinierte Gabe beider Therapiestrategien. Die Kombination von Cabozantinib mit Nivolumab oder Ipilimumab ist heute der Standard beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom. Jetzt wurde im Rahmen der COSMIC-313-Studie die Triple-Therapie (C+Nivo+Ipi) untersucht.

Aufgenommen in diese Studie wurden 855 bisher unbehandelte Patienten mit einem fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom mit intermediärem oder hohem Risiko. Sie alle erhielten eine duale Immuntherapie mit Nivo plus Ipi und randomisiert C oder Placebo (P).

Der primäre Endpunkt mittleres PFS wurde unter der Dreifachtherapie noch nicht erreicht und betrug bei Nivo plus Ipi plus P 11,3 Monate. Die ORR lag bei 43% unter der

Triple-Therapie vs. 36% in der Placebo-Gruppe. Nebenwirkungen Grad 3/4 traten bei 73% der Triple-Patienten und bei 41% der dual behandelten Patienten auf. Die Abbruchraten betragen 12% vs. 5%. „Die Triple-Therapie verbessert das PFS in der Primärtherapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms bei Patienten mit einem intermediären oder hohen Risiko“, so das Fazit

so Prof. Toni K. Chouireiri, Boston. (LBA8) **PS**

## Prostatakarzinom

### Eine längere ADT ist vorteilhaft

### Die ADT plus Bestrahlung nach einer radikalen Prostatektomie ist ein Evidenz-basiertes Vorgehen. Doch wie lange sollte die ADT erfolgen? Reichen 6 Monate oder sind 24 Monate besser?

Dieser Frage ist man im Rahmen der RADI-CALS HD-Studie bei 492 Patienten nachgegangen. Verglichen wurden eine 6-monatige mit einer 12-monatigen ADT und die 6-monatige ADT mit keiner ADT. Endpunkt der Studie war das Metastasen-freie Überleben (MFS).

Im Vergleich zu keiner ADT verbesserte die 6-monatige ADT nicht das MFS. Die MFS-Rate über 10 Jahre betrug 79% vs. 80%. Auch konnte das OS durch die kurze ADT nicht beeinflusst werden. Doch der Vergleich der kurzen mit der längeren ADT ergab einen Benefit für die 24-monatige Behandlung. Das MFS stieg von 72% auf 78% über 10 Jahre. Auch die Zeitspanne für eine Salvage-ADT wurde verlängert. „Aber das OS konnte auch durch die längere ADT nicht verbessert werden“, so der Studienautor Prof. Chris C. Parker, Sutton. (LBA9)

**PS**

## Einfach Frei<sup>1,2</sup>



**EINFACH STARK**  
mit signifikantem Überlebensvorteil<sup>1,2,a</sup>

**FREI**  
in der Therapiesequenz des  
Prostatakarzinoms<sup>1,2,b</sup>

**EINFACH FÜR ALLE**  
mHSPC Patienten<sup>2,c</sup>  
nmCRPC Patienten<sup>1,d</sup>



## KRAS-mut NSCLC

### Sotorasib ist Docetaxel überlegen

Sotorasib ist ein oraler irreversibler KRASG12C-Inhibitor für Patienten mit einem NSCLC, bei denen eine KRASG12C-Mutation nachgewiesen wurde. Im Rahmen einer offenen Phase-3-Studie (CodeBreak 200) wurden 345 Patienten mit einem KRAS G12C-mutierten NSCLC, nachdem die Therapie mit einer Platin-basierten Chemotherapie und einem Checkpoint-Inhibitor versagt hatte, randomisiert entweder mit Sotorasib oder mit Docetaxel i.v. behandelt. Primärer Endpunkt der Studie war das PFS, sekundäre Endpunkte die ORR, die DCR und das OS.

Bei einem medianen Follow-up von 17,7 Monaten fand sich eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS unter Sotorasib mit einer relativen Risikoreduktion von 34%. Die 1-Jahres-PFS-Rate betrug in der Sotorasib-Gruppe 24,8%, in der Docetaxel-Gruppe dagegen nur 10,1%. Auch bei der ORR konnte die Überlegenheit von Sotorasib dokumentiert werden: 28,1% vs. 13,2%. Beim DCR waren es bei Sotorasib 82,5% vs. 60,3% unter Docetaxel. Doch das OS war statistisch nicht signifikant unterschiedlich. „Aber für das OS war die Studie nicht ausreichend gewertet“, so die Studienautorin Prof. Melissa L. Johnson, Nashville. (LBA10)

**PS**

<sup>1</sup> Smith MR et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. Eur Urol. 2020 Sep 6:50302-2838(20)30628-X. <sup>2</sup> Chi K 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.https://doi.org/10.1200/JCO.20.03488. <sup>3</sup> Spezialitätenliste Bundesamt für Gesundheit unter <http://spezialitaetenliste.ch> (01.11.2020)

<sup>a</sup> Gegenüber ADT; TITAN-Studie: HR=0,67; 95% KI: 0,51–0,89; p=0,005; SPARTAN-Studie: HR=0,78; 95% KI: 0,64–0,96; p=0,016. <sup>b</sup> Im späteren Stadium des mCRPC nicht zugelassen, <sup>c</sup> Unabhängig von Ausmass oder Risiko der Erkrankung (high-/low-volume, Gleason Score, neu-/zuvor-diagnostiziert) oder der Vortherapie (Docetaxel, ADT, lokale Therapien), <sup>d</sup> Unter ADT, mit PSA-Verdopplungszeit  $\leq$  10 Monate und ohne Fernmetastasen, <sup>e</sup> Die Kassenzulassung ist mit Limitatio

#### GEKÜRZTE FACHINFORMATION ERLEADA®

**Erleada®** Apalutamid 60 mg Filmtabletten. **I:** In Kombination mit einer Androgen-deprivationstherapie (ADT) für erwachsene Patienten mit einem Prostatakarzinom entweder nicht-metastasiert und kastrationsresistent (nmCRPC), bei denen ein hohes Risiko für eine Entwicklung von Metastasen insbesondere bei PSADT  $\leq$  10 Monate besteht, oder metastasiert und hormon-sensitiv (mHSPC). **D:** 240 mg (4 Filmtabletten zu 60 mg), verabreicht als orale, tägliche Einmaldosis; Filmtabletten werden als Ganzes geschluckt, alternative Art der Anwendung (Dispergieren in Apfelmus) beachten; Dosisanpassungen beachten. **KI:** Bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung sowie bei Frauen ohne indizierte Erkrankung oder die schwanger sind oder schwanger werden können. **VM:** Vorsicht bei Patienten mit einer Prädisposition oder beim Auftreten von ischämischen Herzkrankheiten, kürzlich aufgetretenen kardiovaskulären Erkrankungen, Krampfanfällen, Stürzen, Frakturen sowie QT-Verlängerungen; Massnahmen der Kontrazeption für Männer und Frauen beachten (da fötale Entwicklungsstörungen möglich). **UAW:** Sehr häufig ( $\geq$ 1/10): Arthralgie, Diarrhö, Fatigue, Frakturen, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Hautausschlag, Hitzewallung, Hypertension sowie Sturz. Häufig ( $\geq$ 1/100 bis  $<$ 1/10): Dysgeusia, ischämische zerebrovaskuläre Störungen, Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, Hypothyreose, ischämische Herzkrankheit, Muskelkrampf sowie Pruritus. **IA:** QT-Intervall verlängernde Arzneimittel, CYP3A4- und CYP2C8-Hemmer oder Induktoren sowie Substrate von BCRP, CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8/9/19, OAT3, OATP1B1, P-gp und UGT. **Packungen:** Blister mit 112 Filmtabletten (4x28). **Abgabekat.:** B; ausführliche Informationen: [www.swissmedinfo.ch](http://www.swissmedinfo.ch). **Zulassungsinhaber:** Janssen-Cilag AG, Gubelstrasse 34, 6300 Zug. (CH\_CP-219182)

## Brustkrebs

## Potenzial der Immun-Checkpoint-Blockade ohne Chemotherapie für TNBC-Patienten

Eine Immun-Checkpoint-Blockade (ICB) in Kombination mit einer neoadjuvanten Chemotherapie (CTx) verbessert die Ergebnisse bei TNBC-Patientinnen im Frühstadium, aber es ist laut den Studienautoren weitgehend unbekannt, welche Patientinnen wirklich von ICB profitieren und bei welchen die CTx deeskaliert werden kann. Die Kombination von Anti-CTLA4 und Anti-PD1 bei TNBC im Frühstadium wurde bislang nicht untersucht. In den ersten beiden Kohorten der adaptiven Phase-II-Studie BELLINI testeten die Autoren die Hypothese, dass eine 4-wöchige neoadjuvante Behandlung mit Nivolumab (Nivo) ± niedrig dosiertem Ipilimumab (Ipi, 1mg/kg) eine Immunantwort bei TNBC mit TILs (TILs≥5%) auslösen kann.

**Studienanlage:**

- ▶ TNBC-Patienten im Stadium I-III wurden vor Beginn einer neoadjuvanten CTx oder Operation mit nivo (2 Zyklen, n=16) oder nivo/ipi (2 Zyklen nivo, 1 Zyklus ipi, n=15) behandelt.
- ▶ Primärer Endpunkt ist die Immunaktivierung, definiert als 2-fache Veränderung (2FC) der CD8+ T-Zellen oder Anstieg der IFNG-Expression um 2FC nach 4 Wochen.

**Behandlungsergebnisse**

- ▶ Ein partielles radiologisches Ansprechen (PR) nach 4 Wochen wurde bei 7/31 (23 %) Patienten festgestellt, von denen 3 nivo und 4 nivo/ipi erhielten.
- ▶ Bei den 3 Patienten, die sich nach der ICB einer Operation unterzogen, wurde 1 pCR und 1 Beinahe-PCR beobachtet.

**Verträglichkeit:**

- ▶ Nur bei 6 % der Patienten traten unerwünschte Ereignisse vom Grad 3-4 auf.
- ▶ Eine Immunaktivierung wurde bei 18/31 Patienten (58 %) festgestellt, von denen 9 nivo und 9 nivo/ipi erhielten.

**Fazit:** Die Mehrheit der TNBC-Patienten mit TILs zeigte laut den Studienautoren bereits nach 4 Wochen ICB eine erhöhte Immunaktivierung, und ein erheblicher Teil von ihnen erlebte ein klinisches Ansprechen, was das Potenzial der ICB ohne CTx für TNBC-Patienten unterstreicht (EudraCT: 2018-004188-30).

TF

LBA13 - Nivolumab and ipilimumab in early-stage triple negative breast cancer (TNBC) with tumor-infiltrating lymphocytes (TILs): First results from the BELLINI trial  
Iris Nederlof (Amsterdam, Netherlands)

## Urogenital Tumoren

## Perioperatives Nivolumab hat das RFS bei RCC-Patienten mit hohem Rezidivrisiko nicht verbessert

Die Studienautoren haben eine randomisierte, offene Phase-III-Studie durchgeführt, in der das Immunsystem mit neoadjuvanten Nivo vor einer Nephrektomie und anschließendem adjuvanten Nivo bei Patienten mit Hochrisiko-Nierenzellkarzinom im Vergleich zu einer alleinigen Operation aktiviert wurde.

**Studienanlage (NCT03055013):**

- ▶ Patienten im Stadium ≥T2 oder TanyN+ RCC mit geplanter partieller/radikaler Nephrektomie.
- ▶ Ausgewählte oligometastatische Erkrankungen zulässig, wenn bei den Patienten innerhalb von 12 Wochen postoperativ keine Anzeichen einer Erkrankung festgestellt wurden.
- ▶ Im Untersuchungsarm wurde Nivo verabreicht (480 mg i.v. alle 4 Wochen), und zwar eine Dosis vor der Operation, gefolgt von 9 adjuvanten Dosen (n=404).
- ▶ Kontrollgruppe: nur Operation mit anschließender Überwachung (n=415).
- ▶ Nur in der Nivo-Gruppe war eine Tumorbioptie zu Beginn der Studie erforderlich.
- ▶ Primärer Endpunkt war das rezidivfreie Überleben (RFS) unabhängig von der Histologie. Zu den sekundären Endpunkten gehörten das klarzellige Nierenzellkarzinom (RFS), das Gesamtüberleben (OS) und Messungen der Lebensqualität.

**Behandlungsergebnisse:**

- ▶ Das klinische Stadium bei Studieneinschluss betrug 53% cT2, 47% cT3-4, 17% cN1 und 4% cM1; 83% der Patienten hatten ein klarzelliges RCC.
- ▶ Die Studie wurde von der DSMC wegen Nutzlosigkeit vorzeitig abgebrochen.
- ▶ Das RFS war in beiden Studienarmen ähnlich.
- ▶ Das mediane RFS wurde nicht erreicht.

**Verträglichkeit:**

- ▶ Abbruchraten: 12 % (48/404 Patienten im nivo-Arm vs. 50/415 im OP-Arm).
- ▶ Bei 20 % der mit nivo behandelten Patienten trat mindestens eine UE des Grades 3-4 auf, die auf nivo zurückgeführt werden konnte, verglichen mit 6 % in der Kontrollgruppe.
- ▶ Die häufigsten behandlungsbedingten SARs des Grades 3-4: Nierenschäden (1% vs. 2%), Hautausschlag (2% vs. 0%) und erhöhte Lipase (4% vs. <1%).
- ▶ In der Nivo-Gruppe gab es 15 (4 %) Todesfälle durch Nierenkrebs, in der Gruppe mit alleiniger Operation 18 (4 %) Todesfälle.

**Fazit:** Die perioperative Nivo-Behandlung hat das RFS bei RCC-Patienten mit hohem Rezidivrisiko laut den Studienautoren nicht verbessert. Die OS-Daten sind noch unausgereift, unterscheiden sich aber statistisch nicht zwischen den beiden Gruppen.

TF

LBA67 - Phase III randomized study comparing perioperative nivolumab (nivo) versus observation in patients (pts) with renal cell carcinoma (RCC) undergoing nephrectomy (PROSPER, ECOG-ACRIN EA8143), a National Clinical Trials Network trial, Mohamad Allaf (Boston, United States of America)

## Brustkrebs

## Sowohl in der ITT- als auch in der sVD-Gruppe längeres Gesamtüberleben

MONARCH 2 führte laut den Studienautoren zur Zulassung von Abemaciclib + Fulvestrant bei Patientinnen mit HR+, HER2- ABC mit Fortschreiten der Erkrankung unter vorheriger endokriner Therapie und zeigte einen signifikanten Vorteil beim Überleben. MONARCH 3 führte zur Zulassung von Abemaciclib + NSAI als Initialtherapie bei postmenopausalen Patientinnen mit HR+, HER2- ABC mit einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS). Hier berichten die Autoren über die Ergebnisse der zweiten Zwischenanalyse (IA2) zum OS von MONARCH 3, eine Analyse, die auf Wunsch der EMA in das europäische Produktetikett aufgenommen wurde.

**Studienanlage:**

- ▶ MONARCH 3 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-3-Studie mit NSAI +/- Abemaciclib im Verhältnis 2:1.
- ▶ Detaillierte Studieninformationen, einschliesslich des primären Endpunkts PFS, sind veröffentlicht (Goetz, JCO 2017).
- ▶ OS ist ein wichtiger sekundärer Endpunkt. 493 Patientinnen wurden randomisiert und erhielten NSAI + Abemaciclib (n=328) oder Placebo (n=165).
- ▶ Bei IA2, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 70,2 Monaten, betrug das mediane OS (mOS) in der ITT 67,1 Monate für Abemaciclib + NSAI gegenüber 54,5 Monaten für Placebo + NSAI (HR=0,754, 95% CI: 0,584-0,974, 2-seitiger p=0,0301).
- ▶ Bei der sVD betrug die mOS 65,1 Monate für Abemaciclib + NSAI gegenüber 48,8 Monaten für Placebo + NSAI (HR=0,708, 95% CI: 0,508-0,985; 2-seitig p=0,0392).

**Fazit:** In der zweiten vorläufigen vordefinierten Gesamtüberlebensanalyse von MONARCH 3 wurde laut den Studienautoren sowohl in der ITT- als auch in der sVD-Gruppe ein längeres Gesamtüberleben beobachtet (ein Anstieg des medianen Gesamtüberlebens um mehr als 12 Monate durch die zusätzliche Gabe von Abemaciclib zu NSAI). Allerdings erreichte keine der beiden Gruppen den Schwellenwert für eine formale statistische Signifikanz gemäss dem Alpha-Spend-Verfahren. Die endgültige OS-Analyse ist geplant, wenn mindestens 315 OS-Ereignisse in der ITT-Studie und 189 in der sVD-Studie beobachtet wurden (NCT02246621).

TF

LBA15 - MONARCH 3: Interim overall survival (OS) results of abemaciclib plus a nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+, HER2- advanced breast cancer (ABC)  
Matthew P. Goetz (Rochester, United States of America)

## Brustkrebs

## Abemaciclib plus Trastuzumab ± Fulvestrant verbesserte numerisch das OS

Abemaciclib, ein oraler, selektiver CDK4 & 6-Inhibitor, verbesserte laut den Studienautoren das PFS bei HR+, HER2+ fortgeschrittenem Brustkrebs (ABC; lokal rezidivierend oder metastasierend) signifikant, wenn er mit Fulvestrant und Trastuzumab kombiniert wurde, verglichen mit Trastuzumab plus Chemotherapie bei MonarchHER (Tolaney 2020, Lancet Oncol.) Hier berichten die Autoren über die OS-Ergebnisse bei der vordefinierten Endanalyse.

**Studienanlage:**

- ▶ monarchHER (NCT02675231) ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-2-Studie.
- ▶ Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1:1 auf
  - ▶ Arm A (Abemaciclib 150 mg PO BID, Trastuzumab IV, Fulvestrant 500 mg IM),
  - ▶ Arm B (Abemaciclib, Trastuzumab)
  - ▶ Arm C (Trastuzumab, SOC Chemotherapie).
- ▶ Stratifizierungsfaktoren waren die Anzahl der vorherigen systemischen Therapien für ABC und die messbare Erkrankung.

**Behandlungsergebnisse:**

- ▶ Zum Zeitpunkt des Datenschnitts (31. März 2022) waren von den 237 eingeschlossenen Patienten 157 Todesfälle in den Behandlungsarmen aufgetreten:
  - ▶ 50 Todesfälle (63 %) in Arm A,
  - ▶ 54 Todesfälle (68 %) in Arm B
  - ▶ 53 Todesfälle (67 %) in Arm C.
- ▶ mediane Nachbeobachtungszeit: 52,9 Monate.
- ▶ mOS: 30,3 Monate in Arm A, 31,43 Monate in Arm B und 22,7 Monate in Arm C
  - ▶ (A gegen C: HR 0,75 [95% CI 0,47, 1,21]; nominaler 2-seitiger p-Wert 0,243;
  - ▶ B gegen C: HR 0,73 [95% CI 0,46, 1,15]; nominaler 2-seitiger p-Wert 0,177).
- ▶ In explorativen RNAseq-Analysen waren lumbale Subtypen im Vergleich zu nicht-lumbalen mit einem längeren PFS (8,6 vs. 5,4 Monate [HR 0,54, 95% CI 0,38, 0,79])
- ▶ Und längerem OS (31,7 vs. 19,7 Monate [HR 0,68, 95% CI 0,46, 1]) assoziiert.
- ▶ Die aktualisierten Ergebnisse zum PFS und zur Sicherheit stimmten mit denen der primären Analyse überein.

**Fazit:** Abemaciclib plus Trastuzumab ± Fulvestrant verbesserte laut den Studienautoren numerisch das OS bei Frauen mit HR+, HER2+ ABC im Vergleich zu Chemotherapie plus Trastuzumab bei einem überschaubaren Sicherheitsprofil.

TF

LBA18 - Final overall survival (OS) for abemaciclib plus trastuzumab +/- fulvestrant versus trastuzumab plus chemotherapy in patients with HR+, HER2+ advanced breast cancer (monarchHER): A randomized, open-label, phase II trial, Fabrice André (Villejuif, France)

# LONGER OVERALL SURVIVAL

## IN LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA<sup>3</sup>

BAVENCIO<sup>®</sup> + BSC demonstrated superior overall survival vs BSC alone in patients whose disease had not progressed with platinum-containing chemotherapy.<sup>3</sup>



**NOW APPROVED**

**21.4 MONTHS** vs **14.3 MONTHS<sup>3</sup>**

mOS  
BAVENCIO<sup>®</sup> + BSC

mOS  
BSC alone

Hazard ratio: 0.69 (95% CI: 0.56, 0.86); 2-sided P=0.001

mOS=median overall survival; BSC = best supportive care; CI=confidence interval

**BAVENCIO<sup>®</sup> (20 mg/ml avelumab, fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody).**  
**I:** For the treatment of patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC). As monotherapy for the first-line maintenance treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (UC) whose disease has not progressed with first-line platinum based induction chemotherapy. **PO:** 10 mg/kg body weight once every 2 weeks, administered intravenously over 60 minutes until disease progression or unacceptable toxicity. Premedication with an antihistamine and with paracetamol at least prior to the first 4 infusions. Handling instructions and guidelines for withholding or discontinuation of the therapy are to be strictly adhered to. **CI:** Hypersensitivity to avelumab or to any of the excipients. **W:** Immune-related adverse reactions including haemophagocytic lymphohistiocytosis, immune-related pneumonitis, immune-related hepatitis, immune-related colitis, immune-related pancreatitis, immune related myocarditis, immune-related endocrinopathies (hypothyroidism or hyperthyroidism, adrenal insufficiency, type 1 diabetes mellitus), immune-related nephritis. Infusion-related reactions which might be severe. Adverse events in transplant

recipients, embryofoetal toxicity. **IA:** None known. **Most common UE:** Immune-related adverse reactions and infusion-related reactions. Headache, dizziness, neuropathy peripheral, hypertension, hypotension, dry mouth, increased liver values, fatigue, pyrexia, asthenia, chills, influenza like illness, nausea, vomiting, diarrhoea, constipation, decreased appetite, weight decreased, hyponatraemia, abdominal pain, urinary tract infection, dyspnoea, cough, pneumonitis, dysphonia, rash, pruritus, dry skin, anaemia, lymphopenia, thrombocytopenia, hypothyroidism, hyperthyroidism, back pain, arthralgia, myalgia, creatinine, amylase or lipase increased, peripheral oedema. **P:** 1 + 4 vials of 10 ml (200 mg avelumab). [A] For further information, see [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). AUG21

#### References

1. Current product information. BAVENCIO<sup>®</sup> (avelumab), [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). 2. Swissmedic approved human medicines. Available at: [https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/listen\\_neu.html](https://www.swissmedic.ch/swissmedic/de/home/services/listen_neu.html). Accessed July 2021. 3. Powles T, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med. 2020;383(13):1218-1230. doi:10.1056/NEJMoa2002788

## Fortgeschrittenes Urothelkarzinom

## Optimierte Behandlung in der ersten Linie

**Die Platin-basierte Erstlinientherapie gefolgt von Avelumab Erhaltungstherapie ist der ungeschlagene Goldstandard bei fortgeschrittenem Urothelkarzinom. Real-World-Daten bestätigen den Erfolg der Langzeitbehandlung und zeigen Möglichkeiten zur Optimierung.**

Die Behandlungslandschaft beim Urothelkarzinom wurde seit 2019 durch mehrere neue Therapieoptionen erweitert. Aufgrund der Wirksamkeit empfehlen die Behandlungsrichtlinien weiterhin Gemcitabin/Cisplatin- oder Gemcitabin/Carborplatin-basierte Chemotherapie gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Avelumab in der ersten Linie. Bei Patienten, die für eine Chemotherapie nicht infrage kommen, wird die Behandlung mit einem PD-1/PD-L1-Inhibitor empfohlen. Die Verfügbarkeit neuer Medikamente in der zweiten und dritten Linie bereichert die Therapielandschaft und macht die Sequenzierung der Behandlungen bei fortgeschrittenem Urothelkarzinom zu einer spannenden Frage. Nebenwirkungen zu verringern, den Therapieerfolg zu maximieren und eine optimale Behandlungsdauer zu finden steht dabei im Mittelpunkt.

## «Time matters!»

In Real-World-Analysen erhielten nur 25-50% der Patienten, die eine Erstlinien-Chemotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen Urothelkarzinoms hatten, eine Zweitlinientherapie. Die frühzeitige Anwendung eines wirksamen Therapieansatzes ist daher essenziell und Möglichkeiten zur weiteren Optimierung der Erstlinientherapie bestehen in der Auswahl der Behandlung basierend auf der Platin-Eignung der Patienten, dem Nebenwirkungsmanagement und in der Langzeitbehandlung.

## Optimierung der Platin-basierten Erstlinienbehandlung gefolgt von Avelumab-Erhaltungstherapie

Etwa 90% der Patienten mit fortgeschrittenem Urothelkarzinom kommen für eine Platin-basierte Chemotherapie infrage. Die Gupta-Kriterien helfen dies zu bestimmen und zwischen einer Eignung für Cisplatin bzw. Carboplatin zu differenzieren. Die Wirksamkeit der Erhaltungstherapie war in der Phase-III-Studie JAVELIN Bladder 100 dabei unabhängig von der gewählten Chemotherapie mit einem medianen Gesamtüberleben (OS) unter Avelumab +

best supportive care (BSC) von 25,3 Monaten (18,6–NE) nach Gem/Cis und 19,9 Monaten (16,0–24,0) nach Gem/Carb. Auch die Präferenzen der Patienten sind ein wichtiger Faktor in der Entscheidung für eine Behandlung, die das Überleben verlängern und die Lebensqualität (QoL) möglichst erhalten soll.

Im Sinne eines optimierten Nebenwirkungsmanagements konnte gezeigt werden, dass eine Reduktion der Erstlinien-Chemotherapie von 6 auf 4 Zyklen zu keiner Beeinträchtigung des medianen OS führte. Auch die Erhaltungstherapie mit Avelumab war nach der reduzierten Anzahl der Chemotherapie-Zyklen wirksam und erreichte ein medianes OS von 24,0 Monaten (18,9–NE) nach 6 Zyklen gegenüber 19,9 Monaten (17,7–NE) nach 4 Zyklen Chemotherapie. Nebenwirkungen einer Cisplatin-Behandlung können zudem mit prophylaktischen Medikamenten und einer intensiven Hydratation abgeschwächt werden.

Im Avelumab + BSC-Arm der JAVELIN Bladder 100 Studie waren nach 3 Jahren der laufenden Langzeitnachbeobachtung noch 36% der Patienten am Leben gegenüber 29,8% im BSC-Arm. Die Erhaltungstherapie erreichte einen Gesamtüberlebensvorteil von 8 Monaten gegenüber BSC und besonders Patienten, die die Erhaltungstherapie für ein Jahr oder länger erhalten hatten, zeigten einen OS-Vorteil, bei dem der Median aktuell noch nicht erreicht ist. Interim Daten aus der französischen AVENANCE Phase-IV-Studie bekräftigen den OS-Vorteil aus der Erhaltungstherapie mit Avelumab.

## Fazit

Die Behandlungsrichtlinien und Real-World Daten unterstreichen die Bedeutung von Platin-basierter Chemotherapie gefolgt von Avelumab-Erhaltungstherapie als Goldstandard in der ersten Linie. Ein frühzeitiges Nebenwirkungsmanagement ist dabei essenziell, um die QoL der Patienten zu erhalten. Optimierung der Erstlinientherapie ist durch eine, wenn nötig, reduzierte Anzahl der Chemotherapie-Zyklen möglich und kann durch eine anhaltende Erhaltungstherapie erreicht werden.

▼ red

Quelle: ESMO 2022 Industry-Satellite-Symposium "New Approaches to Optimize Treatment Outcomes in Advanced Urothelial Carcinoma", 10. September 2022

## Gynäkologische Tumoren

## Längste f/u Daten für einen PARP-Inhibitor: Unterstützung für Olaparib in der Erhaltungstherapie

In der Phase-III-Studie SOLO1/GOG-3004 (NCT01844986) bot die Erhaltungstherapie mit Olaparib bei Patienten mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem OC und einem BRCAm laut den Studienautoren einen anhaltenden Nutzen über das Ende der Behandlung hinaus. Nach 5 Jahren betrug das mediane PFS unter Olaparib 56,0 Monate gegenüber 13,8 Monaten unter Placebo und 48% gegenüber 21% der Patienten waren progressionsfrei (KM-Schätzungen) (Banerjee et al. Lancet Oncol 2021). Da die meisten OC-Todesfälle 5-10 Jahre nach der Diagnose auftreten, berichten die Autoren über das OS in SOLO1 einem klinisch relevanten Zeitraum von 7 Jahren.

## Studienanlage:

- ▶ Patienten mit Ansprache auf eine platinbasierte Erstlinien-CT, erhielten bis zu 2 Jahre lang oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung Olaparib (300 mg bid, n= 260 oder Placebo, n=131).
- ▶ Eine deskriptive Analyse des OS, ein sekundärer Endpunkt, wurde 7 Jahre nach der Randomisierung der letzten Patientin durchgeführt.

## Behandlungsergebnisse:

- ▶ Bei einer OS-Datenreife von 38,1 % wurde das mediane OS bei den Olaparib-Patienten gegenüber 75,2 m bei den pbo-Patienten nicht erreicht, mit einer OS-HR von 0,55 (95 % KI 0,40-0,76; nicht um Crossover bereinigt; 44,3 % der pbo-Patienten erhielten in einer nachfolgenden Therapielinie einen PARP-Inhibitor).
- ▶ Nach 7 Jahren waren 45,3 % der Olaparib-Patienten gegenüber 20,6 % der pbo-Patienten am Leben und hatten noch keine erste Folgebehandlung erhalten (KM-Schätzungen).
- ▶ Die Inzidenz von MDS/AML blieb niedrig, und die Zahl der neuen primären Malignome war zwischen den beiden Gruppen ausgeglichen.

**Fazit:** Eine 2-jährige Erhaltungstherapie mit Olaparib führte bei Patienten mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem OC und einem BRCAm laut den Studienautoren zu einer klinisch bedeutsamen Verbesserung des OS gegenüber Placebo. Es gab keine neuen Sicherheitssignale. Diese die längste f/u Daten für einen PARP-Inhibitor unterstützen den Einsatz von Olaparib in der Erhaltungstherapie, um eine langfristige Remission zu erreichen und die Heilungschancen zu erhöhen.

▼ TF

5170 - Overall survival (OS) at 7-year (y) follow-up (f/u) in patients (pts) with newly diagnosed advanced ovarian cancer (OC) and a BRCA mutation (BRCAm) who received maintenance olaparib in the SOLO1/GOG-3004 trial, **Paul DiSilvestro** (Providence, United States of America)



## Gastrointestinale Tumoren

### Untermauerte Rolle von Lenva als Standardtherapie

Die globale, randomisierte, doppelblinde Ph3-Studie LEAP-002 (NCT03713593) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Lenvatinib + Pembrolizumab (Lenva + Pembro, n= 395) gegenüber Lenvatinib (Lenva) + Placebo (n=399) als 1L-Therapie bei aHCC.

#### Studienanlage:

- In Frage kommende Patienten mit aHCC wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Lenva (8 mg/Tag bei einem Körpergewicht von weniger als 60 kg oder 12 mg/Tag bei einem Körpergewicht von mehr als 60 kg) plus Pembro (200 mg IV Q3W) oder Lenva plus Placebo.
- Die beiden primären Endpunkte OS und PFS (gemäß RECIST 1.1 nach BICR) wurden mit dem stratifizierten Log-Rank-Test bewertet.
- Die ORR (gemäß RECIST 1.1 nach BICR) war ein wichtiger sekundärer Endpunkt.
- Das Protokoll sah 2 Zwischenanalysen (IAs) und eine Abschlussanalyse (FA) für das OS vor.

#### Behandlungsergebnisse:

- Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32,1 Monaten waren 534 OS-Ereignisse aufgetreten, und 36 Patienten (9,1 %) im Lenva + Pembro-Arm und 24 Patienten (6,1 %) im Lenva-Arm blieben in der Studienbehandlung.
- Das mediane OS mit Lenva + Pembro betrug 21,2 Monate im Vergleich zu 19,0 Monaten mit Lenva, und die HR betrug 0,840 (95% CI: 0,708-0,997, P=0,0227).
- Die HR für das PFS bei IA1 (Datenstichtag 5. April 2021) betrug 0,867 (95% CI: 0,734-1,024, P=0,0466).
- Die ORR bei FA betrug 26,1% für Lenva + Pembro gegenüber 17,5% für Lenva.

**Verträglichkeit:** Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TRAEs) des Grades 3-5 traten in der Lenva + Pembro-Gruppe bei 62,5% und in der Lenva-Gruppe bei 57,5% auf (TRAEs des Grades 5: 1,0% vs. 0,8%).

**Fazit:** Nach der Studie wurden 44,1% bzw. 52,1 % der Patienten in beiden Armen mit systemischen Krebsmedikamenten behandelt. Die primären Endpunkte der LEAP-002-Studie, OS (bei FA) und PFS (bei IA1), erreichten laut den Studienautoren nicht die vorgegebene statistische Signifikanz. Die Kombination von Lenva + Pembro erreichte das längste mediane OS, das jemals in 1L-HCC-Ph3-Studien berichtet wurde (21,2 Monate), wobei keine neuen Sicherheitssignale beobachtet wurden. Das mediane Überleben von 19,0 Monaten bei der Monotherapie mit Lenva untermauert die Rolle von Lenva als Standardtherapie bei 1L aHCC.

▼ TF

LBA34 - Primary results from the phase III LEAP-002 study: Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib as first-line (1L) therapy for advanced hepatocellular carcinoma (aHCC)  
Richard S. Finn (Los Angeles, United States of America)

## Urogenital Tumoren

### Atezolizumab nicht besser als Placebo

Die Standardbehandlung für lokoregionäres Nierenzellkarzinom ist laut den Studienautoren die Nephrektomie. Bei vielen Patienten kommt es zu einem Rezidiv. IMmotion010, eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie, untersuchte die Atezo-Monotherapie (Anti-PD-L1) als adjuvante Therapie bei Patienten mit Nierenzellkarzinom und erhöhtem Rezidivrisiko nach Resektion.

#### Studienanlage:

- Zu den wichtigsten Zulassungskriterien gehörten Patienten mit klarzelligem oder sarkomatoidem Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko (T2 Grad [Gr] 4, T3a Gr 3/4, T3b/c oder T4 beliebiger Grad, TxN+ beliebiger Grad oder M1 nach Resektion ohne Krankheitsnachweis).
- Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 zu Atezo 1200 mg IV q3w (n=390) oder pbo IV q3w (n=388) für 16 Zyklen oder 1 Jahr randomisiert.
- Der primäre Endpunkt war das vom Prüfarzt (INV) bewertete krankheitsfreie Überleben (DFS).

#### Behandlungsergebnisse:

- Zum Stichtag der primären Analyse betrug das mediane Follow-up 44,7 Monate und das minimale Follow-up 38,6 Monate.
- Es wurden keine Patienten mehr in der Studie behandelt.
- Die Ausgangscharakteristika waren im Allgemeinen zwischen den Studienarmen ausgeglichen.
- Die mediane INV-DFS betrug 57,2 Monate (95% CI: 44,6, NE) für atezo und 49,5 Monate (47,4, NE) für pbo (HR: 0,93; 95% CI: 0,75, 1,15; P=0,495).

#### Verträglichkeit:

- In der Sicherheitspopulation traten bei 27 % (106/390) bzw. 21 % (81/383) der mit Atezo bzw. Pbo behandelten Patienten unerwünschte Ereignisse (UE) der Klasse 3/4 auf;
- UE der Klasse 5 traten bei <1 % (1/390) bzw. <1 % (3/383) auf, die nicht mit der Behandlung in Zusammenhang standen.

**Fazit:** Atezo als adjuvante Therapie nach Resektion bei Patienten mit Nierenzellkarzinom mit erhöhtem Rezidivrisiko verbesserte laut den Studienautoren die klinischen Ergebnisse in der ITT-Population nicht gegenüber Placebo, hatte aber ein überschaubares Sicherheitsprofil.

▼ TF

LBA66 - IMmotion010: Efficacy and safety from the phase III study of atezolizumab (atezo) vs placebo (pbo) as adjuvant therapy in patients with renal cell carcinoma (RCC) at increased risk of recurrence after resection  
Axel Bex (London, United Kingdom)

## cfDNA

### Chancen und Risiken

Die Entwicklung der Liquid Biopsie hat die Möglichkeiten der Tumordiagnostik wesentlich bereichert, um nicht zu sagen revolutionär verändert. Darunter versteht man die Blut-basierte Nukleinsäureanalytik zum Nachweis von Tumorzellen bzw. zellfreier Tumor-DNA (cell-free DNA; cfDNA) im Blut. Sie gründet auf der Tatsache, dass Tumorzellen Erbinformationen ins Blut abgeben. Solche kommen im Blut allerdings nur in kleinsten Mengen vor, weshalb der Nachweis erst durch die Entwicklung neuer Verfahren zum hochsensitiven Nachweis von Nukleinsäuren wie der „digital droplet PCR“ (ddPCR) oder dem „next generation sequencing“ (NGS) möglich wurde.

Wie faszinierend diese Technologie auch sein mag, so wenig Antworten gibt es auf viele offene Fragen: Bei welchem Patienten sollte bei welcher Fragestellung dieses Verfahren eingesetzt werden? Wie zuverlässig sind die Ergebnisse? Welche Konsequenzen für die Therapie ergeben sich aus dem Ergebnis? Eignet sich diese Methode zur Therapiekontrolle oder zum Nachweis einer minimalen Resterkrankung? Gelingt es damit, diejenigen Patienten genauer zu identifizieren, die von einer adjuvanten Therapie profitieren? Lässt sich damit eine Metastasierung frühzeitig erkennen? „Alle diese Fragen müssen wissenschaftlich beantwortet werden, bevor eindeutige Empfehlungen gegeben werden können“, so Prof. Solange Peters, Lausanne. Das Verfahren berge grosse Chancen aber auch Risiken.

Ein Problem ist, dass falsch negative Befunde relativ häufig sind. Eindeutig zu bewerten sind deshalb nur positive Befunde. So ist cfDNA nur bei 70% der metastasierten Tumorerkrankungen nachweisbar, wobei grosse Unterschiede zwischen den einzelnen Tumortypen und in Abhängigkeit vom Tumorstadium bestehen. Für Gehirntumoren ist der Nachweis von cfDNA wegen der Blut-Hirn-Schranke sogar komplett ungeeignet.

In der DYNAMIC-Studie konnte gezeigt werden, dass die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom im Stadium II nur bei pos. cfDNA, also cfDNA-basiert, vielen Patienten die Chemotherapie erspart, ohne dass dadurch die Prognose verschlechtert wird. „Dieses Beispiel zeigt, dass cfDNA einen wichtigen Schritt darstellt in Richtung personalisierter Präzisionstherapie“, so Peters. Das Verfahren sei durchaus geeignet, eine minimale Resterkrankung nach einem kurativ intendierten Eingriff zuverlässig zu detektieren. Und dies sei prognostisch relevant.

ESMO 2022, Vortrag am 12.9.2022

▼ PS



## Malignes Melanom

### TIL ist Checkpoint-Inhibitor überlegen

**Tumor-infiltrierende Lymphozyten (TIL) bieten eine neue Chance für die Tumorbehandlung. In einer Studie erwies sich dieses Behandlungsprinzip bei Patienten mit einem malignen Melanom dem Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab als überlegen.**

Tumor-infiltrierende Lymphozyten sind Lymphozyten, die den Blutstrom verlassen haben und in das Tumorgewebe eingewandert sind. Dabei handelt es sich um B- und T-Zellen. Sie kommen im Tumorstroma, in der Tumor-Mikroumgebung und im Tumorzellverband selbst vor. Sie sind Ausdruck einer Immunreaktion auf das Tumorgewebe. Erste Daten sprechen dafür, dass ihr Vorkommen mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert ist. Seit einigen Jahren werden TIL als adoptive Zelltherapie experimentell eingesetzt, vor allem beim malignen Melanom. Dabei werden die TIL aus reseziertem Tumorgewebe gewonnen und in Zellkulturen vermehrt und dann auf ihre antitumorale Wirkung gescreent. Geeignete Zellen werden dann unter hohen Dosen von Interleukin zur Proliferation gebracht. Die angezüchteten Zellen werden anschliessend dem Patienten nach einer Lymphozytendepletion

reinfundiert. In ersten Studien konnte so die Tumorlast deutlich reduziert werden und bei 20% eine mehrjährige Remission erzielt werden.

Jetzt wurde im Rahmen einer randomisierten Phase-3-Studie TIL mit dem Checkpoint-Inhibitor Ipilimumab verglichen und zwar bei 168 Patienten im Stadium IIIC und IV mit einem nicht-resezierbaren malignen Melanom. 86% waren refraktär gegenüber einem PD-1-Inhibitor. Das mediane Follow up betrug 33 Monate. Das mediane PFS lag in der TIL-Gruppe bei 7,2 Monaten im Vergleich zu 3,1 Monaten unter Ipilimumab. Bei der ORR standen 49% in der TIL-Gruppe 21% in der Ipilimumab-Gruppe gegenüber. Eine komplette Remission erreichten 20% mit TIL vs. 7% mit Ipilimumab. Das mediane OS lag in der TIL-Gruppe bei 25,8 Monaten im Vergleich zu 18,9 Monaten mit Ipilimumab. „Diese Daten zeigen, dass für Patienten, die gegenüber einem PD-1-Inhibitor refraktär sind, mit TIL eine gut wirksame Alternative zur Verfügung steht“, so der Studienautor Prof. John B. Haanen, Amsterdam. (LBA3)

▼ PS

## Lungenkrebs

### TEP+OSI hochwirksam und gut verträglich, ermöglicht Fortführung einer rein oralen chemoschonenden Therapie

Für 15-30% der Patienten mit Resistenz aufgrund von METamp könnten laut den Studienautoren MET-TKI wie Tepotinib wirksam sein.

#### Studienanlage (NCT03940703):

- ▶ In dieser offenen, zweiarmigen Phase-II-Studie erhielten Patienten mit fortgeschrittenem EGFRm-NSCLC mit METamp nach Progression unter 1L Osimertinib 500 mg Tepotinib (450 mg Wirkstoff) + 80 mg Osimertinib einmal täglich (TEP+OSI).
- ▶ 12 Patienten wurden zunächst auf Tepotinib allein (TEP) randomisiert.
- ▶ METamp wurde zentral durch FISH (MET GCN  $\geq 5$  und/oder MET/CEP7  $\geq 2$ ) in der Gewebebiopsie (TBx) und/oder durch NGS (MET GCN  $\geq 2.3$ ; Archer®) in der Flüssigbiopsie (LBx) nachgewiesen;
- ▶ Primärer Endpunkt: ORR durch IRC bei TEP+OSI-behandelten Patienten mit FISH METamp

#### Erste Ergebnisse werden am ESMO vorgestellt:

- ▶ Bis zum 26. April 2022 wurde bei 425 vorgescreeenten Patienten METamp durch FISH TBx bei 139 (33 %) Patienten und durch NGS LBx bei 47 (11 %) Patienten nachgewiesen.
- ▶ 100 Patienten erhielten eine Behandlung (88 TEP+OSI und 12 TEP; 62 % weiblich, mittleres Alter 61 Jahre [20-84], 56 % asiatisch, 68 % ECOG PS 1).

#### Behandlungsergebnisse:

- ▶ Die bestätigte ORR betrug 54,5 % bei 22 mit FISH METamp TEP+OSI behandelten Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von  $\geq 9$  Monaten; 6/12 Responder waren noch in Behandlung.
- ▶ Bei 48 FISH-METamp-Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von  $\geq 3$  Monaten betrug die ORR 45,8 % (mit einer hohen Rate an NE als beste Gesamtreaktion/BOR)
- ▶ Die mediane DOR wurde nicht erreicht.
- ▶ Bei 12 FISH-METamp-Patienten, die mit TEP behandelt wurden, war die BOR 1 PR (ORR von 8,3 %).
- ▶ 7 Patienten wechselten bei PD zu TEP+OSI und 5 waren noch in Behandlung.

#### Verträglichkeit:

- ▶ Von den 88 mit TEP+OSI behandelten Patienten traten bei 65 (73,9%)/21 (23,9%) behandlungsbedingte SARs eines Grades/G $\geq 3$  auf.
- ▶ Hauptgrund für den Abbruch der Behandlung waren bei 6 Patienten (6,8 %) SARs.

**Fazit:** In dieser ersten Analyse von INSIGHT 2 erwies sich laut den Studienautoren TEP+OSI als hochwirksam und gut verträglich bei Patienten mit NSCLC mit EGFRm und METamp nach Progression unter 1L Osimertinib. Dies ermöglicht die Fortführung einer rein oralen chemoschonenden Therapie in dieser Population.

▼ TF

LBA52 - Tepotinib + osimertinib for EGFRm NSCLC with MET amplification (METamp) after progression on first-line (1L) osimertinib: Initial results from the INSIGHT 2 study, **Julien Mazieres (Toulouse, France)**

## Brustkrebs

### Sacituzumab govitecan als neuartige Therapie für Patientinnen mit vorbehandeltem HR+/HER2- mBC

Patientinnen mit HR+/HER2- mBC werden laut den Studienautoren mit einer endokrinen Therapie (ET) behandelt, gefolgt von einer Monotherapie mit Chemotherapie (CT), wobei die Dauer des Nutzens immer kürzer wird. Sacituzumab govitecan (SG) ist ein Anti-Trop-2-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das für dreifach-negative mBC mit  $\geq 2$  vorangegangenen Therapien ( $\geq 1$  im metastasierten Stadium) zugelassen ist.

In TROPiCS-02 (NCT03901339) zeigte SG einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) gegenüber TPC bei ET-resistentem HR+/HER2- mBC (HR, 0,66; P<0,001; median 5,5 vs. 4,0 Monate; Rugo, et al. ASCO 2022). Hier berichten die Autoren über die geplante zweite Zwischenanalyse von TROPiCS-02 OS.

#### Studienanlage:

- ▶ In Frage kommende Patientinnen mit HR+/HER2- mBC, die zuvor ein Taxan, ET, einen CDK4/6-Inhibitor und 2-4 vorherige CTs erhalten hatten, wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert, um SG (10 mg/kg IV d1 und 8, alle 21 Tage, n=272) oder TPC (n=271) bis zur Progression oder inakzeptablen Toxizität zu erhalten.
- ▶ Primärer Endpunkt war das PFS mittels BICR, der wichtigste sekundäre Endpunkt das OS.
- ▶ Die Patienten hatten im Median 3 vorherige CTs wegen mBC; 95% hatten viszerale Metastasen.

#### Behandlungsergebnisse:

- ▶ Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,5 Monaten traten 390 OS-Ereignisse auf.
- ▶ SG verbesserte signifikant das OS (median 14,4 vs. 11,2 Monate; HR, 0,79; P=0,020), die ORR, den globalen Gesundheitszustand/QoL und die Müdigkeit im Vergleich zu TPC.
- ▶ Es wurden keine neuen Sicherheitssignale für SG festgestellt.

**Fazit:** Sacituzumab govitecan zeigte laut den Studienautoren eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des OS und eine signifikante Verbesserung der ORR und der Lebensqualität im Vergleich zu TPC bei überschaubarer Sicherheit bei Patientinnen mit ET-resistentem HR+/HER2- mBC. Diese Daten unterstützen den Einsatz von SG als neuartige Therapie für Patientinnen mit vorbehandeltem HR+/HER2- mBC (NCT03901339).

▼ TF

LBA76 - Overall survival (OS) results from the phase III TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HR+/HER2- metastatic breast cancer (mBC)  
**Hope S. Rugo (San Francisco, United States of America)**



I  
M  
P  
R  
E  
S  
S  
U  
M

#### VERLAG

Aerzteverlag **medinfo** AG  
Seestrasse 141 • 8703 Erlenbach  
Tel. 044 915 70 80 • Fax: 044 915 70 89  
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. Peter Stiefelhagen (PS)  
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](mailto:info@onco-suisse)»

# FULVESTRANT XIROMED

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

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

Fulvestrant zeigt keine Kreuzresistenz gegenüber zuvor eingesetzten Hormontherapien.<sup>2</sup>

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

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

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

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



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