

ESMO

lockade rekordmånga deltagare
– hoppfulla nyheter och stående

ovationer

ESMO 2023-mötet hölls mellan 20 och 24 oktober i Institución Ferial de Madrid (IFEMA). Med över 33 000 deltagare från 155 länder och 2 545 abstracts är ESMO numera en av de mest inflytelserika onkologiska plattformarna för kliniker, forskare, patientföreträdare och läkemedelsföretag.

Efter många års frånvaro anordnades även en "svensk afton" i anslutning till ESMO av SOF i samarbete med Mediahuset med fokus på genomgång av konferensens höjdpunkter och diskussion kring det högaktuella ämnet "kloka kliniska val", något som vi bör iaktta i den kliniska vardagen.

Årets "snackis" på ESMO är utan tvekan ADC (Antibody Drug Conjugate), men ESMO bjöd även på många andra nyheter och framsteg, stående ovationer och sist men inte minst långa matköer. Att bevaka ESMO i sin helhet är omöjligt, men här kommer några höjdpunkter från mötet som jag har lyckats fånga.





ESMO 2023-mötet hölls mellan 20 och 24 oktober och lockade rekordmånga deltagare till Institución Ferial de Madrid (IFEMA).

FORTSATT NYTTA AV ADC FÖR BRÖSTCANCERPATIENTER

TROPION-Breast01-studien uppnådde sitt primära mål och visade en signifikant förbättring av PFS vid användning av TROP2-riktad ADC, datopotamab deruxtecan (Dato-Dxd), jämfört med utredarens val av kemoterapi. I studien inkluderades 732 patienter med inoperabel eller metastaserad hormonreceptorpositiv, HER2-negativ bröstcancer som tidigare hade fått kemoterapi. PFS för Dato-Dxd var 6,9 månader, jämfört med 4,9 månader för kemoterapigruppen (HR 0,63). När det gäller total överlevnad (OS) verkade gruppen med Dato-Dxd gynnas (HR 0,84), men det är viktigt att notera att data ännu inte har nått mognad för en avgörande bedömning.

En annan ADC som redan har visat betydande aktivitet hos bröstcancerpatienter är trastuzumab-deruxtecan (T-Dxd). I Madrid presenterades uppdaterade överlevnadsdata från DESTINY-Breast04-studien för patienter med HER2-low metastatisk bröstcancer och data indikerar en varaktig förbättring av OS. Efter en medianuppföljning på 32,0 månader var mOS 22,9 månader för de 373 patienter som behandlades med T-Dxd och 16,8 månader för de 184 patienterna i kontrollarmen (HR 0,69). Median-PFS var 8,8 månader för T-Dxd-armen och 4,2 månader för kontrollarmen (HR 0,36). Ett beslut om införande av T-Dxd för HER-2 low-patienter i Sverige förväntas komma inom en snar framtid.

IMMUNTERAPI VID TIDIG HORMONRECEPTOR-POSITIV BRÖSTCANCER

Under ESMO-kongressen presenterades data från två fas III-studier, som visar fördelar med neoadjuvant immunterapi i kombination med kemoterapi vid hormonreceptor (HR)-positiv tidig bröstcancer.

I KEYNOTE-756-studien observerades en signifikant ökning av graden av patologiskt komplett respons (pCR), när pembrolizumab kombinerades med kemoterapi jämfört med

placebo med kemoterapi (24,3 % vs 15,6 %). Fördelarna med pCR observerades konsekvent över fördefinierade subgrupper, inklusive tumör-PD-L1-status (CPS ≥ 1 mot < 1), nodalt engagemang och grad av positivitet för östrogenreceptorer.

En liknande studie, CheckMate 7FL, visade pCR-fördel för kvinnor med ER-positiv/HER2-negativ bröstcancer. I CheckMate 7FL undersöktes tillägg av neoadjuvant nivolumab till kemoterapi. Denna kombination förbättrade pCR-frekvenserna signifikant jämfört med kontrollgruppen (24,5 % vs 13,8 %) och nyttan med nivolumab var större hos PD-L1+patienter (44,3 % jämfört med 20,2 % med placebo).

KRAS G12C OCH KOLOREKTALCANCER

I CodeBreak 300-studien utvärderades effekten av sotorasib, en KRAS G12C-hämmare, i kombination med panitumumab, en anti-EGFR-antikropp, jämfört med standardbehandlingen (lonsurf eller regorafenib) hos patienter med kemorefraktär KRAS G12C-muterad metastaserad kolorektalcancer.

Studien uppnådde sitt primära mål med en signifikant förbättrad PFS i fördel för experimentella armen [mPFS 5,6m vs 2,2m (HR 0,54)] och med en tydlig fördel när det gäller andelen med respons för sotorasib/panitumumab-gruppen (26 %) jämfört med kontrollgruppen (6 %).

I en annan fas II-studie undersöktes Garsorasib, en Kras G12C-hämmare med starkare affinitet för receptorn, tillsammans med cetuximab hos samma patientgrupp som CodeBreak 300-studien. Med en ORR på 45 % och sjukdomskontroll på 95 % visade även denna KRAS G12C-hämmare mycket god aktivitet hos denna subgrupp av KRAS-muterad kolorektalcancer.

TILLÄGG PEMBROLIZUMAB TILL HER2 POSITIV

ÖVRE GASTROINTESTINAL CANCER

Första resultaten från interim-analys av responsdata från Keynote-811-studien presenterades för två år sedan, men under årets ESMO fick vi se PFS/OS-data från studien. Keynote-811 är en randomiserad fas III-studie som jämför kombinationen trastuzumab-kemoterapi med eller utan Pembrolizumab i HER-2 positiv ventrikel- och kardiocancer. Man kunde se en vinst avseende både PFS och OS vid tillägg av Pembrolizumab hos patienter med CPS PD-L1-uttryck > 1 (PFS 10,9m vs 7,3m; HR 0,71); (OS 20,0 vs 15,7m; HR 0,81). Denna behandlingskombination är redan godkänd av EMA och NT-rådet och är redan tillgänglig för denna subgrupp i Sverige.

Tidigare i år presenterades resultat från NAPOLI-3-studien där NALIRIFOX (liposomt irinotekan/fludaracil/oxaliplatin) visade bättre resultat jämfört med gemcitabin/nab-paklitaxel (mPFS 11,1m vs 9,2m; HR 0,83) som första linjens behandling hos patienter med avancerad pankreascancer.

Nu presenterades data från en japansk trearmad fas III-studie (JCOG1611-GENERATE studie) där 527 patienter med avancerad pankreascancer randomiserades mellan gemcitabin/nab-paklitaxel, mFOLFIRINOX eller S-IROX (S-1/Irinotekan/oxaliplatin). Studien hade superiority-design med fördel för trippelbehandlingen men fick brytas i förtid då man såg en fördel i OS-data i gemcitabin/nab-paklitaxel-gruppen [mOS 17,0m (gemcitabin/nab-paklitaxel) vs 14,0m (mFOLFIRINOX) vs 13,6 (S-IROX)]. Som förväntat var gemcita-

bine/nab-paklitaxel en skonsammare behandling med betydligt mindre toxicitet jämfört med trippelbehandling.

Förra året presenterades data från NICHE-2-studien där neoadjuvant nivolumab/ipilimumab vid lokalt avancerad dMMR kolorektalcancer fick stående ovationer med en patologisk respons hos nästan alla patienter (97 %) och komplett patologisk respons hos två tredjedelar av patienterna inom sex veckor från behandlingsstart.

I år presenterades data från NICHE-3-studien i samma patientgrupp (dMMR, lokalt avancerad kolorektalcancer) där man undersökte effekten av nivolumab/relatlimab. Även om bara 19 patienter inkluderades i studien visade 100 % av patienterna patologisk respons på given behandling och 79 % av dessa även patologisk komplett respons.

Att neoadjuvant behandling med immunterapi till dMMR kolorektalcancerpatienter kommer att bli (är?) klinisk rutin inom snar framtid finns det inga tveksamheter kring, men frågan är vilken regim som är att föredra.

30 ÅRS LÄNGTAN ÄR ÖVER

EV-302/Keynote-A39-studien uppmärksammades med applåder och stående ovationer och är nog största snackisen från årets ESMO då man efter 30 år har lyckats presentera en studie som förbättrar överlevnaden markant jämfört med etablerad första linje hos patienter med avancerad urotelialcancer.

I denna fas III-studie randomiserades drygt 850 patienter mellan platinum/gemcitabine vs Enfortumab-Vedotin (EV)/pembrolizumab. Experimentarmen EV/P visade ett fantastiskt resultat med ca 70 % RR (vs 44 % i kontrollarmen) och förlängde PFS markant [mPFS 12,5m vs 6,3m (HR 0,45)]. Även en fördubblad överlevnad sågs till fördel för experimentarmen [mOS 31,5m vs 16,1m (HR 0,47)]. OS/PFS-resultat bibehölls vid subgruppsanalys för patienter som behandlades

med karboplatin istället för cisplatin. Mycket talar för att behandling med EV/P kommer att bli en ny standard som första linjes behandling för metastaserad urotelialcancer.

En annan studie som presenterades på *presidential symposium* för metastaserad urotelialcancer var Checkmate-901. Här undersöktes tillägg av nivolumab till standardregimen cisplatin/gemcitabine. Även om studien inte visade lika stor förbättring i PFS/OS jämfört med EV-302/Keynote-A39-studien kunde man se en signifikant förbättrad överlevnad i nivolumab-gruppen (mOS 21,7 vs 18,9 HR 0,78).

Detta är mycket uppmuntrande med tanke på att tidigare fas III-studier av tillägg med immunterapi vid denna sjukdom (atezolizumab i IMvigor130 och pembrolizumab i KEYNOTE-361) inte visade någon statistisk förbättring av OS.

MÅLINRIKTAD BEHANDLING FORTSATT

LOVANDE VID LUNGCANCER

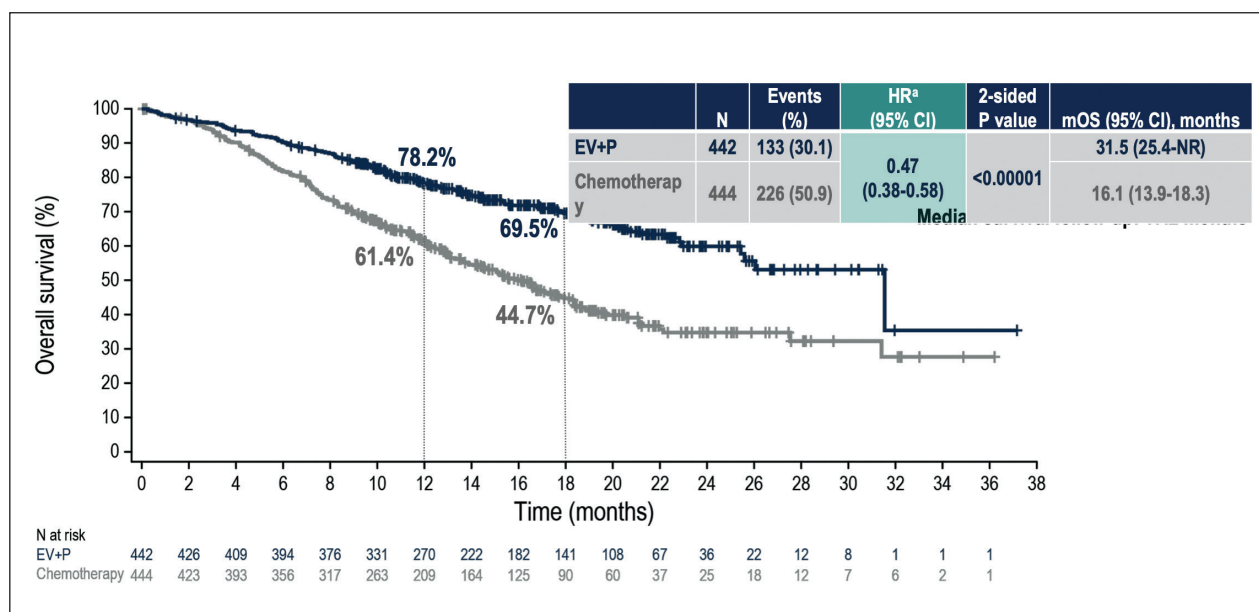
ALINA-studien undersökte adjuvant behandling med ALK-hämmare alectinib jämfört med platinumbaserad kemoterapi för patienter med fullständigt resekterad ALK-positiv icke-småcellig lungcancer (NSCLC) och resultat från denna studie presenterades på årets ESMO.

Enligt en interimsanalys av ALINA-studien var adjuvant behandling med alectinib associerad med fördelar för sjukdomsfri överlevnad (DFS) jämfört med platinabaserad kemoterapi (ej uppnådd för alectinib vs 44,4m för kemoterapiarmen; HR 0,24). Medianuppföljningen var cirka 28 månader för båda populationerna. Tvååriga DFS-frekvenser med alectinib och kemoterapi var 93,8 % respektive 63,0 % populationen.

I en annan målinriktad studie, LIBRETTO-431, studerades selpercatinib vs kemoterapi/pembrolizumab vid metastaserad RET-fusionspositiv NSCLC. Selpercatinib-gruppen visade en median-PFS på 24,8m jämfört med 11,2m i kontroll-

OVERALL SURVIVAL

Risk of death was reduced by 53% in patients who received EV+P



En Kaplan-Meier-kurva från EV-302/KeynoteA39-studien visar fördubblad överlevnad hos patienter behandlade med EV/P.





Summary

- ALINA is the first and only positive phase III trial of an ALK inhibitor in resected, stage IB–IIIA NSCLC
- Treatment with adjuvant alectinib resulted in a statistically significant and clinically meaningful improvement in DFS compared with chemotherapy (HR 0.24; 95% CI 0.13, 0.43; p<0.0001)
 - The DFS benefit was seen consistently across subgroups
- An improvement in CNS-DFS was observed (HR 0.22; 95% CI 0.08, 0.58)
- Adjuvant alectinib was tolerable and in line with the known safety profile of alectinib

Adjuvant alectinib represents an important new treatment strategy for patients with resected, stage IB–IIIA, ALK+ NSCLC

MADRID 2023 ESMO congress

MADRID 2023 ESMO congress



Summary

- ALINA is the first and only positive phase III trial of an ALK inhibitor in resected, stage IB–IIIA NSCLC
- Treatment with adjuvant alectinib resulted in a statistically significant and clinically meaningful improvement in DFS compared with chemotherapy (HR 0.24; 95% CI 0.13, 0.43; p<0.0001)
 - The DFS benefit was seen consistently across subgroups
- An improvement in CNS-DFS was observed (HR 0.22; 95% CI 0.08, 0.58)
- Adjuvant alectinib was tolerable and in line with the known safety profile of alectinib

Adjuvant alectinib represents an important new treatment strategy for patients with resected, stage IB–IIIA, ALK+ NSCLC

- The DFS benefit was seen consistently across subgroups
- An improvement in CNS-DFS was observed (HR 0.22; 95% CI 0.08, 0.58)
- Adjuvant alectinib was tolerable and in line with the known safety profile of alectinib

Adjuvant alectinib represents an important new treatment strategy for patients with resected, stage IB–IIIA, ALK+ NSCLC



Ben Solomon presenterade intressanta resultat från ALINA-studien vid ESMO.

armen (HR 0,46), effekten var genomgående i alla subgrupper, även hos patienter med hjärnmetastaser och man kunde se en förlängd tid till utveckling av hjärnmetastaser.

Primära resultat från fas III-studien, PAPILLON, visade en mPFS på 11,4 månader med amivantamab plus kemoterapi jämfört med 6,7 månader med kemoterapi (HR 0.39) hos patienter med behandlingsnaiv EGFR exon-20 muterad avancerad NSCLC. De flesta av de 308 patienterna var kvinnor, över hälften var asiatiska och 23 % hade hjärnmetastaser. Medianuppföljningen vid rapportering på ESMO var 14.9 månader.

KEMOTERAPI + IO NEOADJUVANT FÖR RESEKTABEL ICKE-SMÅCELLIG LUNGCANCER

Enligt interimresultat från fas III-studien CheckMate 77T som presenterades vid ESMO, förbättrade neoadjuvant nivolumab plus kemoterapi följt av adjuvant nivolumab signifikant median-händelsefri överlevnad (mEFS) jämfört med kemote-

rapipi plus adjuvant placebo (ej-uppnådd vs 18,4m; HR 0,58). Totalt 461 patienter med obehandlad NSCLC i stadium IIA–IIIB inkluderades i studien.

En liknande studie, KEYNOTE-671, med perioperativt pembrolizumab, visade en fördel, inte bara avseende förlängd EFS, utan också för total överlevnad, hos patienter med resektabel stadium II/IIIA-B (T3-4N2) NSCLC.

Tidigare har CheckMate 816-studien visat signifikant längre EFS och en högre andel patienter med pCR när de fått neoadjuvant nivolumab plus kemoterapi jämfört med kemoterapi före operation utan någon efterföljande behandling (N Engl J Med. 2022;386:1973–1985), varför experter närvarande på ESMO-mötet ansåg att man bör initiera neoadjuvant behandling med immunterapi-tillägg för denna grupp (stadium II/III). Tveksamheter finns dock kring selektion av patienter som tros få nytta av den adjuvanta fasen av behandlingen.

SHARMINEH MANSOORI MOGHADDAM, SPECIALISTLÄKARE I ONKOLOGI
SHARMINEH.MANSOORI.MOGHADDAM@AKADEMISKA.SE

