

Episode 1

Dr. Cortés:

Willkommen. Hier ist CE mit GLC. Ich bin Dr. Javier Cortés, und heute spreche ich über den aktuell ungedeckten Bedarf in der Erstlinientherapie von Patientinnen mit metastasiertem triple-negativem Brustkrebs.

Wie wir alle wissen, besteht beim metastasierten TNBC ein kritischer ungedeckter medizinischer Bedarf. Von den Patientinnen mit metastasiertem TNBC, die für eine Erstlinientherapie infrage kommen, können etwa zwei Drittel keine Immuncheckpoint-Inhibitoren erhalten. Für diese zwei Drittel der Patientinnen ist der heutige Therapiestandard weiterhin eine auf Chemotherapie basierende Behandlung. Leider erreichen jedoch 30 % bis 50 % der Patientinnen, die eine Erstlinienchemotherapie beginnen, keine Zweitlinientherapie mehr. Und wenn wir die Patientinnen betrachten, die eine Zweitlinientherapie begonnen haben, wird etwa die Hälfte keine Drittlinientherapie mehr erhalten. Insgesamt wird also nur etwa eine von vier Patientinnen eine Drittlinientherapie oder eine darüber hinausgehende Therapielinie beginnen.

Welche Behandlungen erhalten unsere Patientinnen also in der Zweit- und Drittlinie oder natürlich in der Erstlinie? Im Erstliniensetting zeigte Kevin Punie in einer 2025 in *The Oncologist* veröffentlichten Arbeit, dass die Mehrheit der Patientinnen zunächst eine Chemotherapie erhält, entweder als Monotherapie oder als Kombinationstherapie. Wie bereits gesagt, kann nur eine von drei Patientinnen diese Chemotherapieschemata mit Immuncheckpoint-Inhibitoren kombinieren, nämlich diejenigen, deren Tumoren PD-L1 exprimieren.

Im Zweitliniensetting hat sich in den letzten Jahren ein deutlicher Wandel vollzogen. Viele Patientinnen erhalten weiterhin eine Chemotherapie, zunehmend kommen jedoch Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADC) zum Einsatz. Sacituzumab Govitecan ist bei diesem Tumortyp die bevorzugte Option.

Im Drittliniensetting richtet sich die Behandlung danach, welche Therapien die Patientin zuvor erhalten hat. Wurde zuvor noch kein ADC eingesetzt, ist SG der Therapiestandard. Wenn Patientinnen bereits SG erhalten haben, bleibt Chemotherapie der Therapiestandard. In einigen Ländern werden auch Sequenzstrategien mit unterschiedlichen Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten diskutiert.

Wie ist nun die Prognose von Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs? Leider ist das mediane Gesamtüberleben weiterhin schlecht, und das mediane progressionsfreie Überleben unter Erstlinienchemotherapie überschreitet selten 6 Monate. In den letzten Jahren zeigten sich vor allem im Langzeitverlauf der Kaplan-Meier-Kurven leichte Verbesserungen; das mediane Gesamtüberleben hat sich jedoch nur sehr geringfügig verändert.

Wie bereits erwähnt, bleibt das mediane progressionsfreie Überleben im Erstliniensetting weiterhin sehr schlecht und beträgt bestenfalls 5 bis 6 Monate. Hier kombinieren wir die Chemotherapie mit Pembrolizumab oder Atezolizumab. Das mediane PFS ist hier etwas länger, im Bereich von 8 bis 9 Monaten.

Für diese Patientinnen werden daher dringend neue Medikamente benötigt, und Anti-TROP2-Antikörper-Wirkstoff-Konjugate zählen heute zu den vielversprechendsten Therapieoptionen. TROP2 wird in Tumorzellen im Vergleich zu normalen Zellen verstärkt exprimiert, und dieses Glykoprotein ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Antikörper-Wirkstoff-Konjugate haben ab der Zweitlinie zu besseren Langzeitergebnissen geführt. Und vor Kurzem haben auch Sacituzumab Govitecan (SG) und Datopotamab Deruxtecan (Dato-DXd) im Erstliniensetting eine Verbesserung der Behandlungsergebnisse gezeigt.

Damit ist meine Zeit abgelaufen. Ich hoffe, dieser kurze Überblick war hilfreich für Sie. Vielen Dank fürs Zuhören.

Episode 2

Dr. Cortés:

Willkommen. Hier ist CE mit GLC. Ich bin Dr. Javier Cortés, und heute werde ich die neuesten klinischen Daten zu gegen TROP2 gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten für die Erstlinientherapie von Patientinnen mit metastasiertem triple-negativem Brustkrebs besprechen, die nicht für eine Immuntherapie infrage kommen.

Wie wir alle wissen, wurden drei Antikörper-Wirkstoff-Konjugate in randomisierten klinischen Phase-3-Studien geprüft: Sacituzumab Govitecan, Datopotamab Deruxtecan und Sacituzumab Tirumotecan.

Sacituzumab Govitecan wurde in zwei Erstlinienstudien mit oder ohne Immuntherapie untersucht. Heute bespreche ich die Daten zu den Patientinnen, die nicht für eine Immuntherapie infrage kommen, also Patientinnen, die keine Kandidatinnen für Pembrolizumab oder Atezolizumab sind, weil ihre Tumoren kein PD-L1 exprimieren oder weil sie aus anderen Gründen nicht infrage kamen.

In der ASCENT-03-Studie wurden die Patientinnen randomisiert und erhielten entweder SG oder eine Chemotherapie mit Paclitaxel, nab-Paclitaxel oder Carboplatin/Gemcitabin. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben gemäß BICR. Eine Besonderheit der Studie war, dass Patientinnen im Kontrollarm zu SG wechseln konnten; diese Crossover-Strategie wurde vom Sponsor über die Progression hinaus ermöglicht.

Der primäre Endpunkt wurde erreicht, und das progressionsfreie Überleben war deutlich verbessert. Die Hazard Ratio betrug 0,62 zugunsten von Sacituzumab Govitecan. Die Daten zum Gesamtüberleben waren zum Zeitpunkt dieser Analyse noch nicht ausgereift.

In der zweiten Studie, TROPION-Breast02, wurde ein weiteres gegen TROP2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat untersucht, Dato-DXd. Das Studiendesign war ähnlich: Dato-DXd gegenüber Chemotherapie in einer vergleichbaren Patientinnenpopulation, allerdings mit einigen wichtigen Unterschieden. Ein Crossover war nicht vorgesehen. Im Kontrollarm war eine Monotherapie erlaubt, jedoch keine Doubletten; außerdem gab es Unterschiede bei den Einschlusskriterien, unter anderem konnten auch Patientinnen mit einem sehr kurzen therapiefreien Intervall von weniger als 6 Monaten eingeschlossen werden.

Es gab zwei primäre Endpunkte: PFS und Überleben. Sowohl der PFS-Endpunkt als auch der Endpunkt des Gesamtüberlebens wurden erreicht. Die Hazard Ratio betrug 0,57 für das PFS und 0,79 für das Gesamtüberleben.

Die unerwünschten Ereignisse unterschieden sich jedoch zwischen SG und Dato-DXd. Die wichtigsten und bekanntesten unerwünschten Ereignisse unter SG waren Neutropenie und Diarrhö. Eine Neutropenie Grad 3 oder höher wurde bei 43 % der Patientinnen berichtet. Eine Diarrhö Grad 3 trat bei 9 % der Patientinnen auf.

Unter Datopotamab Deruxtecan waren dagegen die wichtigsten unerwünschten Ereignisse Stomatitis bei ungefähr 60 % der Patientinnen, davon Grad 3 oder höher bei 8 %, sowie okuläre Toxizitäten bei etwa 47 % der Patientinnen, davon 7 % bis 8 % vom Grad 3 oder höher.

Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 oder 4 traten unter SG mit 61 % etwas häufiger auf als unter Dato-DXd mit 33 %, was hauptsächlich auf hämatologische Toxizitäten zurückzuführen war.

Die wichtigste Frage, die uns in der Klinik beschäftigt, lautet daher: Wie wählen wir für unsere Patientinnen das Anti-TROP2-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat in der Erstlinie aus? Nun, wir haben zwei Medikamente und damit zwei gute Behandlungsansätze für diese Patientinnen, die beide das PFS verbessern.

Für SG liegen aufgrund des Crossovers und der noch nicht ausgereiften Daten noch keine belastbaren Überlebensdaten vor. Wie sollte man diese Wahl also meiner Meinung nach in der klinischen Praxis treffen? Wir müssen die Toxizität besprechen. Wir müssen die kürzere oder längere Behandlungsdauer, das Behandlungsschema, die Behandlungsintervalle und die Behandlungsstrategie berücksichtigen. Letztlich müssen wir all diese Aspekte ausführlich mit unseren Patientinnen besprechen. Welche Therapie für die einzelne Patientin besser geeignet ist, müssen wir gemeinsam ausführlich besprechen.

Liebe Kolleginnen und Kollegen, nochmals vielen Dank fürs Zuhören. Es war mir eine große Freude, aber leider ist unsere Zeit für heute abgelaufen. Vielen Dank fürs Zuhören.

Episode 3

Dr. Cortés:

Liebe Kolleginnen und Kollegen, willkommen. Hier ist CE mit GLC. Ich bin Dr. Javier Cortés.

Dr. Traina:

Hallo, ich bin Dr. Tiffany Traina. Beginnen wir unsere heutige Diskussion mit einem Fall. Es handelt sich um eine 25-jährige junge Frau mit einer Keimbahnmutation in BRCA1. Bei ihr wurde ein linksseitiger triple-negativer Brustkrebs diagnostiziert, ER 0, PR 0, HER2 0, mit entzündlichen Merkmalen, entsprechend einem klinischen Stadium T4N3. Sie erhielt eine neoadjuvante Therapie nach dem KEYNOTE-522-Regime und unterzog sich anschließend einer bilateralen Mastektomie mit einem sehr komplexen Wundverschluss und gleichzeitig durchgeführtem lymphovenösem Bypass. Leider bestand eine erhebliche Resterkrankung mit multifokalen 2- bis 3-mm-Herden in einem Tumorbett von mehr als 8 cm sowie 7 positiven Lymphknoten von insgesamt 20 entfernten.

Anschließend schloss sie die postmastektomische Bestrahlung ab. Sie setzte die adjuvante Pembrolizumab-Therapie fort und begann nach Abschluss der Bestrahlung mit adjuvanter Olaparib.

Leider entwickelte sie etwa 3 Monate nach Beginn von Olaparib progrediente Rückenschmerzen und einen anhaltenden Husten, der sich im Verlauf zunehmend verschlechterte. Eine CT-Untersuchung zeigte damals hochgradig metastasenverdächtige Läsionen in Knochen und Leber sowie eine große mediastinale Raumforderung, die tatsächlich eine Atemwegskompression verursachte und den Husten auslöste.

Die Biopsie dieser mediastinalen Adenopathie bestätigte einen triple-negativen Brustkrebs mit HER2 0; die PD-L1-Testung war negativ mit einem CPS von unter 10. Sie erhielt daher relativ dringend eine Bestrahlung der großen mediastinalen Raumforderung, die ihre Atemwegskompression verursachte. Anschließend begann sie eine Behandlung mit Datopotamab Deruxtecan und erhielt zusätzlich Denosumab zur Behandlung ihrer Knochenmetastasen.

Mich würde interessieren, Dr. Cortés, wie Sie entscheiden, ob eine Patientin für eine Immuntherapie oder einen Checkpoint-Inhibitor infrage kommt.

Dr. Cortés:

Danke, Tiffany. Ich denke, wir haben hier einige naheliegende Antworten und andere, die natürlich etwas kontroverser sein können. Wenn eine Patientin einen Tumor hat, der PD-L1 nicht exprimiert, handelt es sich um Tumoren, die nach unserem heutigen Wissensstand offenbar nicht von einer Immuntherapie profitieren. In KEYNOTE-355 haben wir gesehen und gezeigt, dass Patientinnen von einer Pembrolizumab-basierten Therapie profitierten, wenn der CPS bei 10 oder höher lag.

Wenn diese Tumoren jedoch im Bereich von 1 bis 9 lagen oder natürlich unter 1, sprachen sie nicht auf eine Anti-PD-1-Therapie an. Daher halte ich den Cutoff von

CPS 10 oder höher für sinnvoll, um zunächst zu unterscheiden, wer von Pembrolizumab profitieren könnte und wer nicht. Patientinnen mit Komorbiditäten oder spezifischen Kontraindikationen gegen eine Immuntherapie können natürlich ebenfalls weder Pembrolizumab noch Atezolizumab erhalten.

Es gibt aber eine dritte Situation, die aus meiner Sicht deutlich schwieriger sein kann. Was ist mit Patientinnen, die entweder – wie die von Ihnen beschriebene Patientin – bereits im frühen Brustkrebsstadium Immuncheckpoint-Inhibitoren erhalten haben, oder mit Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten haben und ein sehr, sehr kurzes therapiefreies Intervall haben, sagen wir weniger als 6 Monate? Diese Patientinnen waren nicht in KEYNOTE-355 eingeschlossen; sie waren aber in IMpassion132 mit Atezolizumab eingeschlossen, und diese Studie konnte keine Verbesserung zeigen. Wir haben also keine Daten, die darauf hindeuten, dass Immuntherapie in dieser Patientinnenpopulation hilfreich sein könnte.

Daher denke ich, dass diese drei Situationen Konstellationen sind, in denen Immuncheckpoint-Inhibitoren möglicherweise nicht geeignet sind. Und ich möchte hier vielleicht noch etwas ergänzen. Ich weiß nicht, Tiffany, wie Sie das sehen: Wie würden Sie eine Patientin behandeln, die nach KEYNOTE-522 eine Immuntherapie erhalten hat und später, sagen wir nach 1 bis 3 Jahren, eine progrediente Erkrankung entwickelt? Glauben Sie, dass es sinnvoll wäre, dort erneut eine Immuntherapie zu versuchen? Oder haben wir, weil sie Pembrolizumab erhalten hat oder erhalten sollte, danach keine weiteren Daten? Ich weiß nicht, ob Sie dazu etwas sagen können.

Dr. Traina:

Genau. Sehr gut. Ich stimme Ihren Ausführungen zu den Szenarien 1, 2 und 3 für den Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren zu. In dem von Ihnen beschriebenen Fall, mit einem langen krankheitsfreien Intervall bei einer Patientin mit PD-L1-positivem Tumor, würde ich in Ermangelung von Daten, die gegen einen Nutzen sprechen, zu einer Re-Challenge tendieren. Historisch haben diese Patientinnen mit metastasiertem triple-negativem Brustkrebs im Erstliniensetting sehr schlechte

Ergebnisse erzielt; deshalb würde ich bei einem so langen krankheitsfreien Intervall eine erneute Immuntherapie erwägen.

Hier hoffe ich, dass Real-World-Evidenz einige dieser Entscheidungen unterstützen kann, während wir auf prospektive Studien warten. Wir haben TROPION-Breast02, ASCENT-03 und ASCENT-04 gesehen – all diese Studien wurden zu einer Zeit durchgeführt, als nur sehr wenige Patientinnen nach KEYNOTE-522 progredient waren. Daher ist es schwierig, aus diesen aktuell berichteten, die Praxis stark verändernden Erstlinienstudien im metastasierten Setting belastbare Schlüsse zu ziehen. In Ermangelung prospektiver Daten und Real-World-Daten versuchen wir also, nach bestmöglichem klinischem Ermessen zu entscheiden.

Dr. Cortés:

Ich stimme Ihnen vollkommen zu, Tiffany.

Leider haben wir nicht viel Zeit, aber ich möchte Sie noch etwas fragen, Dr. Traina. Tiffany, wie wählen Sie die Erstlinientherapie für Patientinnen aus, die nicht für eine Immuntherapie infrage kommen?

Dr. Traina:

Ja, das ist eine ausgezeichnete und sehr aktuelle Frage, denn es erscheinen zahlreiche Studien, die Leitlinien und FDA-Zulassungen für die Erstlinientherapie verändern. Ich denke, sowohl TROPION-Breast02 als auch ASCENT-03 haben gezeigt, dass gegen TROP2 gerichtete Antikörper-Wirkstoff-Konjugate der konventionellen Chemotherapie wirklich überlegen sind. Daher wird unsere Wahl im Erstliniensetting in den meisten Fällen ein ADC sein.

Zu den Faktoren, die ich berücksichtige, gehören Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und natürlich die Ansprechraten. Hohe Ansprechraten unter Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten sprechen bei Patientinnen mit hoher krankheitsbedingter Symptomlast umso mehr dafür, das Antikörper-Wirkstoff-

Konjugat einer traditionellen Chemotherapie vorzuziehen. Auf Daten dazu können wir in späteren Gesprächen noch näher eingehen.

Es geht also natürlich um Wirksamkeit im Verhältnis zur Toxizität und um die Präferenzen der Patientinnen. Welche Therapieziele verfolgen wir hier? Auch logistische Aspekte der Terminplanung spielen eine Rolle. Ich würde mir wünschen, dass meine Patientinnen weniger Zeit in der Arztpraxis, weniger Zeit in der Infusionsambulanz und weniger Zeit mit Fahrten zu Kliniken verbringen müssen, in vielen Teilen des Landes und weltweit fahren Patientinnen stundenlang zu ihrem Infusionszentrum.

Daher geht es aus meiner Sicht darum, eine hohe Wirksamkeit mit der Wahl von Wirkstoffen zu verbinden, die das Überleben verlängern, die krankheitsbedingte Symptomlast reduzieren und eine hohe Lebensqualität ermöglichen, wie sie sich in patientenberichteten Ergebnissen widerspiegelt, und unsere Patientinnen aktiv in die Entscheidungsfindung einzubeziehen.

Dr. Cortés:

Da stimme ich vollkommen zu. Ich denke, Sie haben sehr wichtige Punkte angesprochen und mit etwas begonnen, das entscheidend ist: Im Allgemeinen sollten ADCs für die große Mehrheit unserer Patientinnen den bevorzugten Behandlungsansatz darstellen. Natürlich können wir nie von 100 % oder 0 % sprechen, aber für die große Mehrheit haben wir heute zwei hervorragende Medikamente, die hoffentlich bald verfügbar sein werden und uns bei diesen Patientinnen helfen werden.

Sie stimmen sicher auch zu, dass sie unterschiedliche Toxizitätsprofile haben. Das Behandlungsschema und die Präferenz der Patientin sind natürlich immer sehr, sehr wichtig. Manchmal vergessen wir, dass die Patientinnen die endgültige Entscheidung treffen sollten, wenn ihnen alle Daten vorliegen, und auch die Zeit im Krankenhaus ist sehr wichtig.

Und leider können, wie wir bereits gesagt haben, viele Patientinnen keine weitere Therapielinie erhalten. Deshalb gilt: Je besser die Therapie, desto früher sollte sie eingesetzt werden.

Ich möchte mit einem Kommentar schließen, der ebenfalls wichtig ist. Wir brauchen ein längeres Follow-up. Es geht um den Langzeitbereich der Kaplan-Meier-Kurven: Wir betrachten zwar immer das mediane PFS, aber es gibt Patientinnen – vielleicht 20 %, 25 % oder 30 %, ich weiß es nicht –, die mit den hervorragenden Medikamenten, die uns zunehmend zur Verfügung stehen, sehr lange überleben können.

All diese Aspekte unterstreichen also die Bedeutung der Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, und das ist großartig. Wir brauchen mehr. Wir brauchen bessere Medikamente. Wir müssen die Kombinationen besser verstehen, vielleicht künftig auch die Kombination dieser Medikamente mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. Ich weiß es nicht, aber das ist sicherlich etwas Großartiges.

Möchten Sie vielleicht noch einen abschließenden Kommentar hinzufügen, Tiffany?

Dr. Traina:

Sehr gern. Ich denke, es ist für uns und für unsere Patientinnen mit fortgeschrittenem triple-negativem Brustkrebs eine unglaublich spannende Zeit, weil wir diese hervorragenden Optionen haben und nun sehen, dass ADCs endlich früher in die Therapielandschaft vorrücken.

Dr. Cortés:

Dr. Traina, Tiffany, es war mir eine große Freude, heute mit Ihnen hier zu sein. Damit ist unsere Zeit, denke ich, abgelaufen. Wir hoffen, dass diese kurze Fallbesprechung hilfreich war. Vielen Dank fürs Zuhören.

Episode 4

Dr. Traina:

Willkommen. Hier ist CE mit GLC. Ich bin Dr. Tiffany Traina. Heute spreche ich über Strategien zum Management unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit TROP2-gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten, die beim metastasierten triple-negativen Brustkrebs eingesetzt werden.

Beginnen wir also mit TROPION-Breast02. Ich denke, es ist wichtig, sich daran zu erinnern, dass das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Datopotamab Deruxtecan über einen doppelt so langen Zeitraum verabreicht wurde wie im Chemotherapiearm. Und trotz dieser längeren Behandlungsdauer waren die Raten therapiebedingter unerwünschter Ereignisse vom Grad 3 oder höher sowie schwerwiegender therapiebedingter unerwünschter Ereignisse unter dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat und unter Chemotherapie ähnlich. Das ist angesichts dieser expositionsadjustierten Analyse beruhigend.

Therapieabbrüche aufgrund von Toxizität waren unter Datopotamab ebenfalls seltener, nahezu halb so häufig wie unter Chemotherapie.

Ebenfalls sehr beruhigend ist, dass in keinem der beiden Studienarme therapiebedingte unerwünschte Ereignisse mit tödlichem Ausgang auftraten, weder im Datopotamab-Arm noch im Chemotherapiearm. Das Toxizitätsprofil ist also wirklich ermutigend.

Es gab nun drei unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, bei denen ich kurz innehalten und einen Moment darüber sprechen möchte. Eines davon war die ILD, da die Deruxtecan-Payload derjenigen in Trastuzumab Deruxtecan ähnelt. Daher fragen sich manche vielleicht, ob die ILD-Raten Anlass zur Sorge gaben. Es ist sehr beruhigend zu sehen, dass ILD äußerst selten war, mit weniger als 1 % ILD Grad 3 oder höher unter Datopotamab Deruxtecan, und die Häufigkeit war mit der unter Chemotherapie vergleichbar.

Die beiden anderen unerwünschten Ereignisse von Interesse sind orale Mukositis beziehungsweise Stomatitis und Ereignisse an der Augenoberfläche. Eine orale Mukositis vom Grad 3 oder höher trat bei etwa 8 % der Patientinnen auf, die große Mehrheit dieser Ereignisse war also niedriggradig, Grad 1 oder Grad 2.

Auch bei den Ereignissen an der Augenoberfläche handelt es sich bei der großen Mehrheit um asymptomatische Ereignisse vom Grad 1 oder um Ereignisse vom Grad 2. Etwa 7 % waren Grad 3 oder höher, und hauptsächlich handelt es sich bei diesen Ereignissen um trockene Augen oder Keratitis.

Es gibt außerdem prophylaktische Strategien zum Management unerwünschter Ereignisse, zum Beispiel bei Stomatitis.

Auch bei trockenen Augen gibt es meiner Meinung nach durchaus Strategien, die in Zusammenarbeit mit Optometrie und Ophthalmologie zur Überwachung von Patientinnen unter Datopotamab eingesetzt werden können.

Wenn wir etwas den Fokus wechseln und an ASCENT-03 und den Einsatz von Sacituzumab Govitecan denken, sahen wir auch hier weniger therapiebedingte unerwünschte Ereignisse, die unter dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat zu einem Therapieabbruch führten, als unter Chemotherapie, weniger Bedarf an Dosisreduktionen, eine vergleichbare Häufigkeit von Therapieunterbrechungen zwischen Sacituzumab und Chemotherapie; leider gab es in der Studie mit Sacituzumab einige therapiebedingte Todesfälle, insgesamt etwa sechs therapiebedingte Todesfälle unter Sacituzumab.

Viele davon standen im Zusammenhang mit Infektionen infolge einer Neutropenie. Daher ist es wichtig, daran zu denken, dass wir diesem Risiko beim Einsatz von Sacituzumab prophylaktisch begegnen können.

Betrachtet man die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter Sacituzumab im Vergleich zur Chemotherapie, waren Neutropenie, Übelkeit, Alopezie und Diarrhö unter Sacituzumab wahrscheinlich häufiger. Eine Diarrhö Grad 3 trat bei etwa 9 % der Patientinnen auf, und das sehen wir konsistent über die Sacituzumab-Studien hinweg.

Wenn man expositionsadjustiert analysiert – ähnlich wie in unserer Diskussion zu Datopotamab –, ihr Antikörper-Wirkstoff-Konjugat deutlich länger als eine Chemotherapie. Diese expositionsadjustierten Analysen der Inzidenzraten zeigen, dass die Diarrhö-Raten trotz dieser längeren Exposition eher zugunsten der Chemotherapie ausfielen als zugunsten von Sacituzumab, und auch die Neutropenie trat expositionsadjustiert etwas häufiger unter Sacituzumab auf als unter Chemotherapie.

Daher empfehle ich prophylaktische Maßnahmen nachdrücklich, um Toxizität und unerwünschte Ereignisse zu mindern und unseren Patientinnen zu ermöglichen, diese hochwirksamen Therapien deutlich länger fortzuführen.

Damit bin ich am Ende meiner Zeit. Ich danke Ihnen fürs Zuhören. Vielen Dank, dass Sie dabei waren.

Episode 5

Dr. Traina:

Willkommen. Hier ist CE mit GLC. Ich bin Dr. Tiffany Traina. Heute bespreche ich neue Strategien zur Behandlung des triple-negativen Brustkrebses mit TROP2-gerichteten ADCs.

Sprechen wir zunächst über ASCENT-04, die Schwesterstudie zu ASCENT-03. In dieser Studie wird Sacituzumab Govitecan in Kombination mit Pembrolizumab bei

Patientinnen mit PD-L1-positivem metastasiertem triple-negativem Brustkrebs in der Erstlinie untersucht, wobei PD-L1-Positivität als CPS ≥ 10 definiert ist.

Diese Studie erreichte ihren primären Endpunkt. Unter Sacituzumab Govitecan plus Pembrolizumab betrug das mediane PFS etwa 11 Monate, gegenüber 7,8 Monaten unter Chemotherapie. Dieser Unterschied war statistisch hochsignifikant.

Werfen wir nun einen kurzen Blick auf weitere laufende Studien. TROPION-Breast05 untersucht eine sehr ähnliche Patientinnenpopulation, nämlich Patientinnen mit PD-L1-positivem metastasiertem triple-negativem Brustkrebs in der Erstlinie.

In dieser Studie werden die Patientinnen randomisiert und erhalten entweder eine Standardchemotherapie plus Pembrolizumab oder Datopotamab Deruxtecan plus Durvalumab, einen Checkpoint-Inhibitor. Darüber hinaus umfasst die Studie einen dritten Arm mit Datopotamab Deruxtecan als Monotherapie. Eine wichtige Frage ist aus meiner Sicht, ob ein Checkpoint-Inhibitor auch Patientinnen einen Nutzen bietet, bei denen die Erkrankung nach einer Behandlung im Frühstadium bereits nach einem kurzen krankheitsfreien Intervall fortschreitet.

Außerdem gibt es die TroFuse-011-Studie. Dies ist eine Erstlinienstudie beim metastasierten triple-negativen Brustkrebs. Die Studie untersucht ebenfalls, ob die Kombination eines Antikörper-Wirkstoff-Konjugats mit einer Immuntherapie einen Nutzen über die Gruppe der Patientinnen mit PD-L1-positiven Tumoren hinaus bieten kann.

In diese Studie werden Patientinnen mit PD-L1-negativen Tumoren, das heißt einem CPS unter 10, eingeschlossen. Sie befinden sich im Erstliniensetting des metastasierten triple-negativen Brustkrebses. Sie haben ein krankheitsfreies Intervall von mindestens 6 Monaten und werden auf Sacituzumab TMT [Tirumotecan] versus Sacituzumab TMT mit Pembrolizumab oder eine Therapie nach Wahl des Prüfarztes randomisiert, wobei zwischen einem Taxan oder einer Gemcitabin/Carboplatin-Kombination gewählt wird.

Und schließlich denken wir noch an frühere Krankheitsstadien.

Im neoadjuvanten Setting untersucht die TROPION-Breast04-Studie Datopotamab mit Durvalumab im Vergleich zu KEYNOTE-522.

Dann gibt es TroFuse-032. In dieser Studie erhalten Patientinnen Sac-TMT mit Pembro im Vergleich zum KEYNOTE-522-Regime.

Und dann haben wir ADAPT-TN-III. Dies ist eine Phase-3-Studie, in der Sacituzumab versus Sacituzumab/Pembro bei Patientinnen mit triple-negativem Brustkrebs im Stadium I untersucht wird.

Es gibt ein ganzes Portfolio von Studien im adjuvanten Setting, nachdem Patientinnen eine neoadjuvante Therapie erhalten haben und eine Resterkrankung aufweisen. So untersucht beispielsweise TROPION-Breast03 Datopotamab Deruxtecan versus Dato/Durvalumab versus Standardtherapie.

Die ASCENT-05-Studie untersucht Sacituzumab mit Pembro im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des Prüfarztes.

Und schließlich wird in TroFuse-012 Sacituzumab TMT mit Pembro gegenüber einer Standardtherapie wie Pembro oder Capecitabin eingesetzt.

Damit vielen Dank fürs Zuhören. Vielen Dank, dass Sie sich Zeit für uns genommen haben. Ich hoffe, dieser kurze Überblick war hilfreich.

Episode 6

Dr. Cortés:

Willkommen. Hier ist CE mit GLC. Ich bin Dr. Javier Cortés.

Dr. Traina:

Und ich bin Dr. Tiffany Traina.

Dr. Cortés:

Dr. Traina, eine der Fragen, die mich beschäftigt, ist: Welche Unterschiede zwischen verschiedenen geografischen Regionen könnten Entscheidungen zur Erstlinientherapie beim metastasierten TNBC beeinflussen?

Dr. Traina:

Ja, das ist eine hervorragende Frage, denn die kürzlich berichteten Studien sind globale Studien, und wir müssen darüber nachdenken, wie sich diese Daten in die klinische Praxis übertragen lassen.

Mein erster Gedanke betrifft klinische Leitlinien und den Zugang zu Medikamenten, der von Region zu Region und von Land zu Land unterschiedlich sein kann. Die Daten sind unglaublich überzeugend, aber wir müssen uns wirklich dafür einsetzen, dass diese Medikamente zugelassen und breit verfügbar werden, damit Patientinnen Zugang dazu haben.

Ein zweiter sehr wichtiger Punkt ist das Verständnis des PD-L1-Status eines Tumors. Wir müssen also sicherstellen, dass PD-L1-Testungen auch in der wohnortnahen Versorgung möglich sind und dass alle wissen, wie wichtig dieses Ergebnis für die Therapieentscheidung ist. Und wir brauchen eine angemessene Turnaround-Zeit für diese Testung, denn Patientinnen mit neu diagnostiziertem fortgeschrittenem triple-negativem Brustkrebs haben häufig viszerale Metastasen, sind durch ihre Krankheitslast symptomatisch, und Zeit ist wirklich ein entscheidender Faktor. Daher ist die Unterstützung einer PD-L1-Testung mit kurzer Turnaround-Zeit entscheidend.

Mich würde interessieren, welche praktischen Instrumente oder Strategien Ihrer Meinung nach dazu beitragen können, die Ergebnisse von Patientinnen in ressourcenlimitierten oder ressourcenbeschränkten Regionen zu verbessern.

Dr. Cortés:

Gerne. Ich denke, Sie haben sehr wichtige Aspekte angesprochen. Wir müssen den Zugang zu diagnostischen Instrumenten verbessern; es nützt nichts, großartige Medikamente zu haben, wenn wir die Tumoren nicht korrekt diagnostizieren können. Wir müssen Zugang zu molekularen Testungen schaffen. Wir haben beispielsweise über PD-L1 gesprochen. Wenn wir PD-L1 nicht bestimmen können, ist es unmöglich, unsere Patientinnen angemessen zu behandeln. Vielleicht geht es auch um Keimbahnmutationen, BRCA1, BRCA2, vielleicht auch PALB2. Wenn diese Aspekte nicht verfügbar sind, ist es schwierig, unsere Patientinnen optimal zu behandeln.

Oder vielleicht müssen wir beginnen, Überweisungspfade zu Exzellenzzentren aufzubauen, möglicherweise dorthin, wo klinische Studien verfügbar sind oder wo Zugang zu diesen diagnostischen Tools und Modellen besteht, die wir derzeit prüfen. Wir müssen Patientinnen mit entsprechendem Bedarf auch mit multidisziplinären Angeboten betreuen.

Tiffany, vor dem Hintergrund all dieser Überlegungen: Was sind Ihrer Meinung nach die Best Practices für eine konsistente Toxizitätsminderung und eine gerechte Versorgung von Patientinnen mit metastasiertem TNBC weltweit?

Dr. Traina:

Ja, das ist eine großartige Frage und ein sehr guter Übergang zu Ihrem Punkt, dass wir uns auf unsere Kolleginnen und Kollegen sowie unsere Kooperationspartner stützen müssen. Ich würde dazu mehrere Ansätze nennen.

Erstens geht es um Sensibilisierung, Schulung und Wissen darüber, welche unerwünschten Ereignisse und Toxizitäten typischerweise mit diesen Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten auftreten, damit Behandelnde vorbereitet sind, gezielt darauf achten und diese Ereignisse überwachen können und damit wir unsere Patientinnen aufklären, sodass sie wissen, was sie erwartet.

Zweitens gibt es prophylaktische Strategien, mit denen sich diese Toxizitäten teilweise verhindern lassen.

Und dann müssen wir mit unseren Kollegen zusammenarbeiten und bei Bedarf Subspezialistinnen und Subspezialisten aus Optometrie und Ophthalmologie hinzuziehen, was in einigen ressourcenbeschränkten Regionen etwas schwieriger sein kann. Die Einbindung all dieser Fachleute in die Betreuung unserer Patientinnen wird dazu beitragen, diese Toxizität zu mindern.

Mich würde interessieren, ob Sie uns zum Abschluss noch ein paar Worte dazu sagen könnten, wie wir diese TROP2-ADCs weltweit in die Erstlinientherapie bringen?

Dr. Cortés:

Ich denke, wir haben die ganze Zeit über evidenzbasierte Strategien, evidenzbasierte Behandlung und evidenzbasierte Leitlinien gesprochen. Anti-TROP2-Antikörper-Wirkstoff-Konjugate wurden bereits in zahlreiche Leitlinien aufgenommen, darunter die NCCN- und die ESMO-Leitlinien. Sowohl Dato-DXd als auch Sacituzumab Govitecan werden mit einer Kategorie-1-Empfehlung geführt und gelten damit als bevorzugte Therapieoptionen für unsere Patientinnen.

Dabei sollte stets eine individualisierte, patientenzentrierte Versorgung berücksichtigt werden. Sie haben sehr gute Punkte dazu angesprochen, wie die gemeinsame Entscheidungsfindung genutzt werden kann, wenn wir die endgültigen Entscheidungen treffen. Dabei geht es darum, an unsere Patientinnen zu denken.

Liebe Tiffany, ich denke, es war absolut großartig. Aber wie immer ist die Zeit abgelaufen, daher müssen wir unser Gespräch hier beenden. Gespräche wie dieses tragen zu besseren Behandlungsentscheidungen bei.

Vielen Dank, Tiffany. Vielen Dank Ihnen allen fürs Zuhören.