

RADIANT-4 Studie: Everolimus zur Behandlung von fortgeschrittenen NEN der Lunge und des GI Trakts

Eine randomisierte, placebokontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie zu Everolimus bei fortgeschrittenen, progressiven, funktionell nicht aktiven neuroendokrinen Tumoren (NET) des Gastrointestinaltrakts (GI) und der Lunge

Univ.-Prof. Dr. med. Marianne Pavel
Charité Centrum Innere Medizin mit Gastroenterologie
und Nephrologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

Background

- NET sind eine heterogene Gruppe von Tumoren mit unterschiedlicher Lokalisation
- Everolimus, ein mTOR Inhibitor, hat eine Antitumorwirkung bei fortgeschrittenen NET unterschiedlicher Lokalisation in Phase 2 und 3 Studien gezeigt¹⁻⁵
- Everolimus ist Standardtherapie bei fortgeschrittenen pankreatischen NET⁶
- RADIANT-2: Everolimus + Octreotid LAR verlängerte das mediane PFS um 5.1 Monate bei Patienten mit fortgeschrittenen NET und einem symptomatischen Karzinoid-Syndrom in der Vergangenheit vs. Placebo + Octreotid LAR (aber nicht statistisch signifikant)³
- Es gibt nur wenige wirksame Therapieoptionen für Patienten mit fortgeschrittenen, progressiven, nicht-funktionellen NET der Lunge oder Gastrointestinaltrakts (GI).
- RADIANT-4: Erste, größte, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Everolimus bei fortgeschrittenen nicht-funktionellen, progressiven Lungen- und GI-NET untersucht hat.

RADIANT-4 Studiendesign

Patienten mit gut bis mäßig differenzierten (G1/G2), fortgeschrittenen, progressiven, nicht-funktionellen NET der Lunge oder GI (N = 302)

- Kein Karzinoid-Syndrom
- Pathologisch bestätigte fortgeschrittene Erkrankung
- Radiologischer Progress in den vergangenen 6 Monaten

R
A
N
D
O
M
I
S
I
E
R
U
N
G

2:1

Everolimus 10 mg/day
N = 205

Placebo
N = 97

Behandlung bis zum Progress (PD), bei nicht akzeptablen Nebenwirkungen, oder Rücknahme des Einverständnis

Endpunkte:

- **Primär:** PFS (nach zentraler Beurteilung)
- **Sekundär:** OS
- **Weitere Endpunkte:** ORR, DCR, Sicherheit, HRQoL (FACT-G), WHO PS, NSE/CgA, PK

Stratifizierung nach:

- vorheriger SSA Therapie (ja vs. nein)
- Tumorlokalisierung (Stratum A vs. B)*
- WHO PS (0 vs. 1)

*Based on prognostic level, grouped as: **Stratum A (better prognosis)** – appendix, caecum, jejunum, ileum, duodenum, and NET of unknown primary.

Stratum B (worse prognosis) – lung, stomach, rectum, and colon except caecum.

Crossover to open label everolimus after progression in the placebo arm was not allowed prior to the primary analysis.

Krankheitscharakteristika zu Beginn (1/2)

Charakteristik	Everolimus N = 205	Plazebo N = 97
Alter , median (Spanne)	65 (22 – 86)	60 (24 – 83)
Männer / Frauen	43 % / 57 %	55 % / 45 %
WHO Performance Status		
0 / 1	73 % / 27 %	75 % / 25 %
Ethnische Zugehörigkeit		
Kaukasier	79 %	70 %
Asiaten	16 %	19 %
Andere*	5 %	11 %
Primärtumorlokalisation		
Lunge	31 %	28 %
Ileum	23 %	25 %
Rektum	12 %	16 %
Jejunum	8 %	6 %
Magen	3 %	4 %
Duodenum	4 %	2 %
Kolon	2 %	3 %
Unbekannter Primarius	11 %	13 %

* einschließlich Schwarze

Krankheitscharakteristika zu Beginn (2/2)

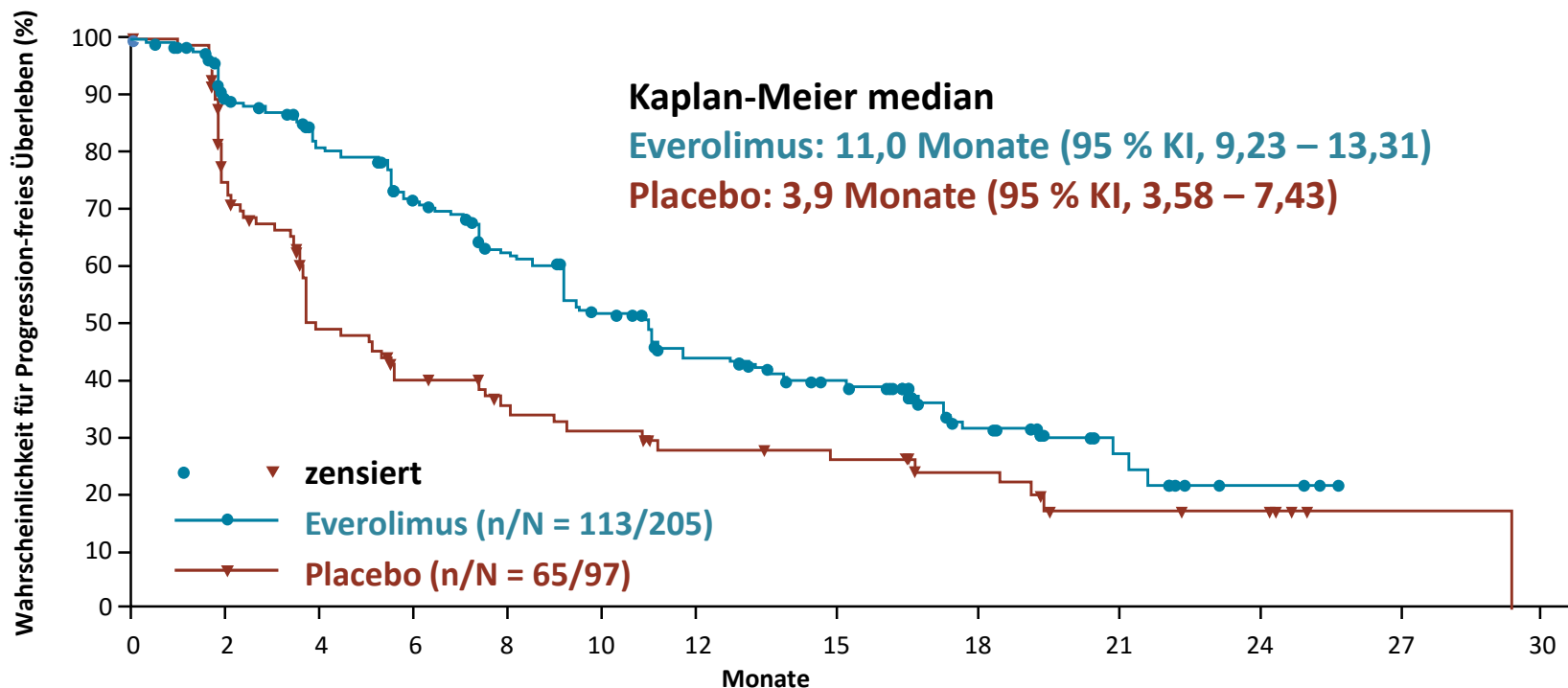
Charakteristik	Everolimus N = 205	Plazebo N = 97
Tumorgrading		
Grading 1 / 2	63 % / 37 %	67 % / 33 %
Metastasierungsorte[†]		
Leber	80 %	78 %
Lymphknoten oder Lymphatisches System	42 %	46 %
Lunge	22 %	21 %
Knochen	21 %	16 %
Mediane Zeit seit Erstdiagnose bis zur Randomisierung, Monate (Spanne)	29,9 (0,7 – 258,4)	28,9 (1,1 – 303,3)
Mediane Zeit seit dem letzten Progress bis zum Studieneinschluss, Monate (Spanne)[‡]	1,68 (0,0 – 7,8)	1,45 (0,2 – 11,8)
Vorbehandlung		
Somatostatinanaloga	53 %	56 %
OP	59 %	72 %
Chemotherapie	26 %	24 %
Bestrahlung einschl. PRRT	22 %	20 %
ablative Therapien	11 %	10 %

[†]Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen in den Organen wurden zu Beginn der Studie von zentralem Radiologen bestimmt

[‡] Eine Progression wurde ≤ 6 Monate vor der Registrierung als Einschlusskriterium erwartet. Protokollverletzungen wurden bei 7 Patienten berichtet.

Primärer Endpunkt: PFS nach zentraler Beurteilung

52 % Risikoreduktion für Progress oder Tod unter Everolimus vs. Placebo
HR = 0,48 (95 % CI, 0,35 – 0,67); P < 0,00001



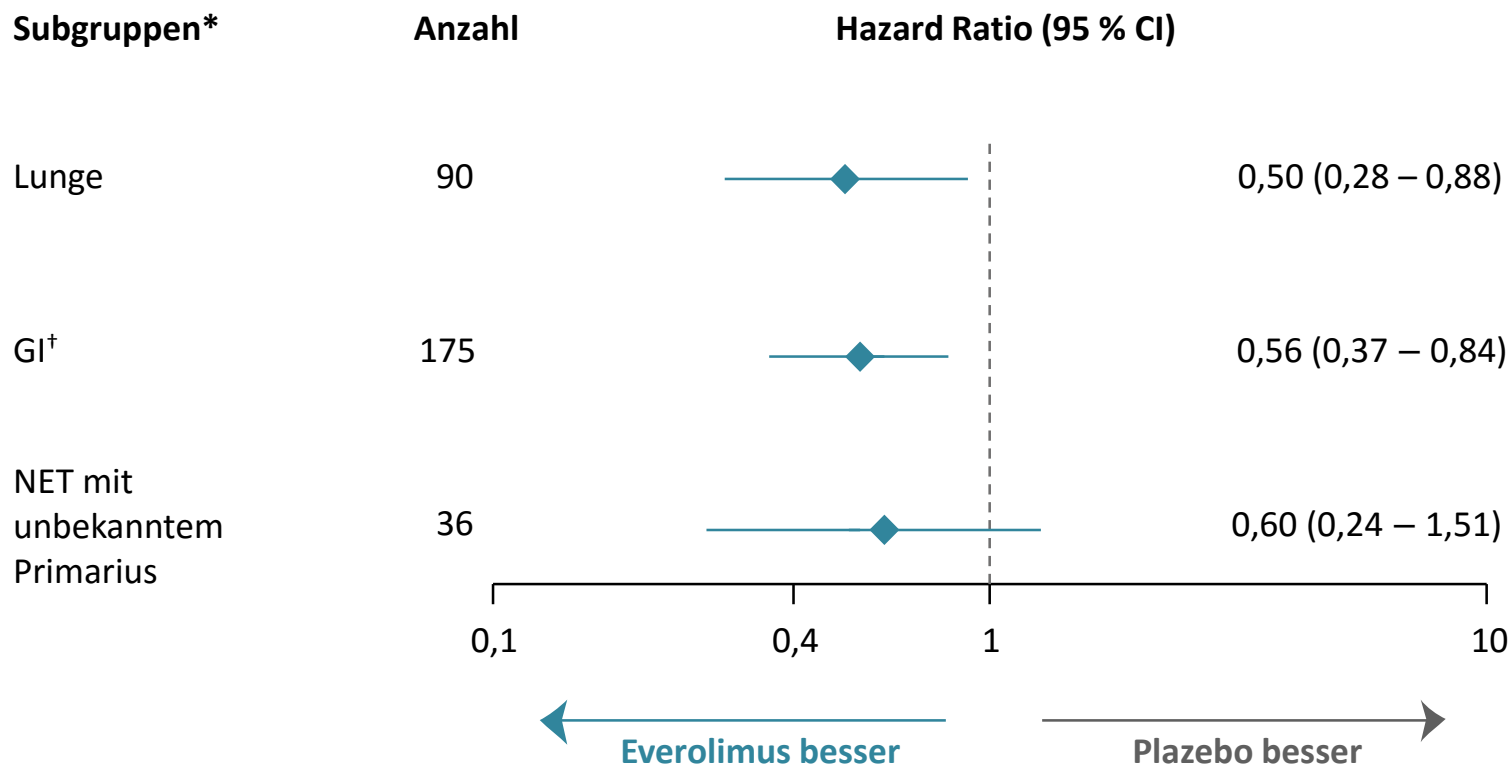
Anzahl Patienten

Everolimus	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Placebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

P-Wert errechnet nach stratifizierten einseitigem Log-Rank Test; Hazard Ratio errechnet mit stratifiziertem Cox Model.

Yao JC, Fazio N, Singh S et al. The Lancet 2015; published online: 1–10

PFS – HR nach Primärtumorlokalisation – Retrospektive Analyse, zentrale Beurteilung

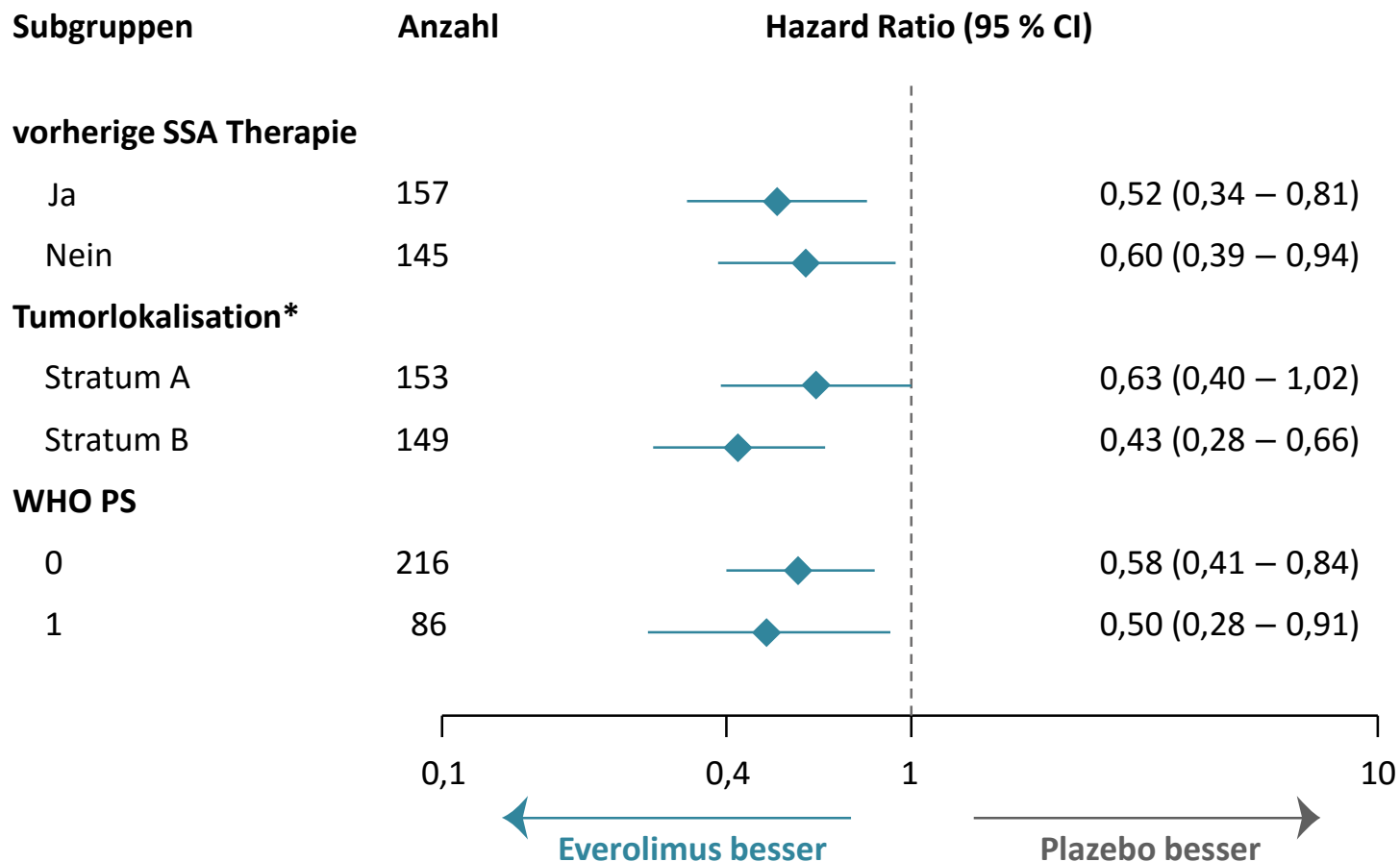


*ein Patient mit Thymus NET wurde nicht eingeschlossen

[†]Magen, Kolon, Rektum, Appendix, Zökum, Ileum, Duodenum, und Jejunum unter GI.

Yao JC, et al. 5LBA Presented at Presidential Session II of ECCO-ESMO 2015

PFS – HR nach Stratifizierung, zentrale Beurteilung



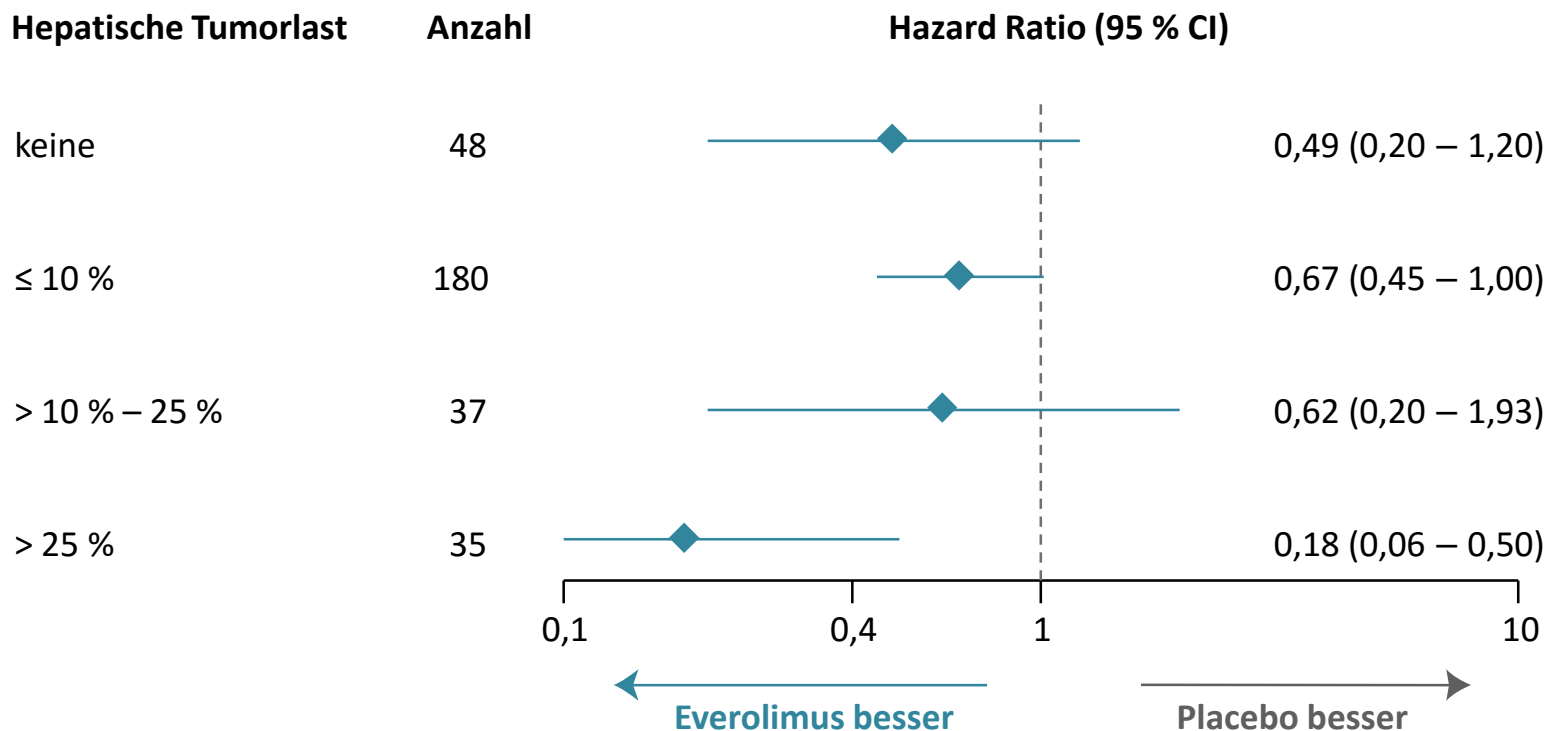
*Basierend auf Prognose, eingeteilt nach: **Stratum A (prognostisch günstiger)** (Midgut) – Appendix, Zökum, Jejunum, Ileum, Duodenum, und CUP.

Stratum B (prognostisch ungünstig) (Foregut) – Lunge, Magen, Rektum, und Kolon außer Zökum.

Hazard Ratio errechnet nach nicht stratifiziertem Cox Model.

Yao JC, et al. 5LBA Presented at Presidential Session II of ECCO-ESMO 2015

PFS – HR nach hepatischer Tumorlast

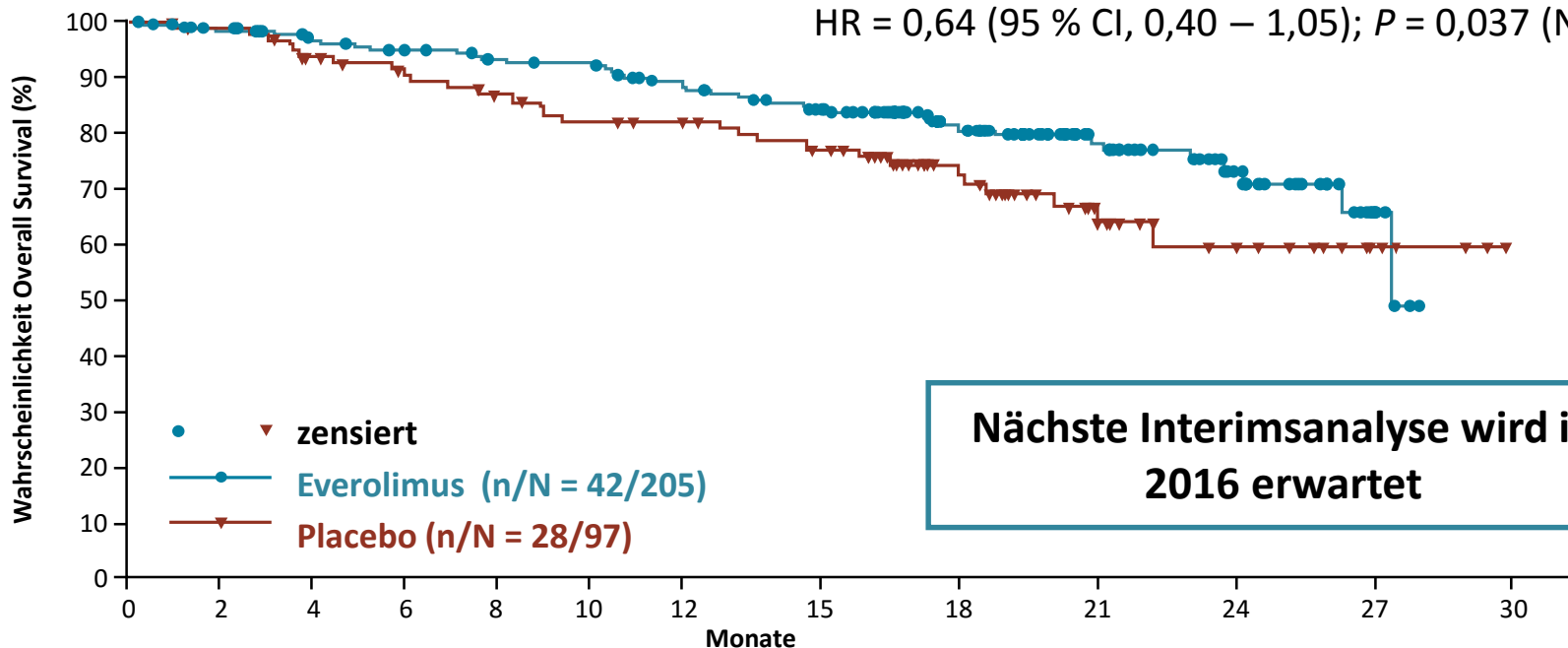


Erste Analyse zum Gesamtüberleben

Erste vorläufige OS Analyse zeigt einen positiven Trend für Everolimus

Everolimus vs. Placebo

HR = 0,64 (95 % CI, 0,40 – 1,05); P = 0,037 (NS)*



Anzahl Patienten

Everolimus	205	195	184	179	172	170	158	143	100	59	31	5	0
Placebo	97	94	86	80	75	70	67	61	42	21	13	5	0

*P-Wert Grenze für Signifikanz = 0,0002

P-Wert errechnet nach stratifizierten einseitigem Log-rank Test; Hazard ratio errechnet nach stratifiziertem Cox Model.

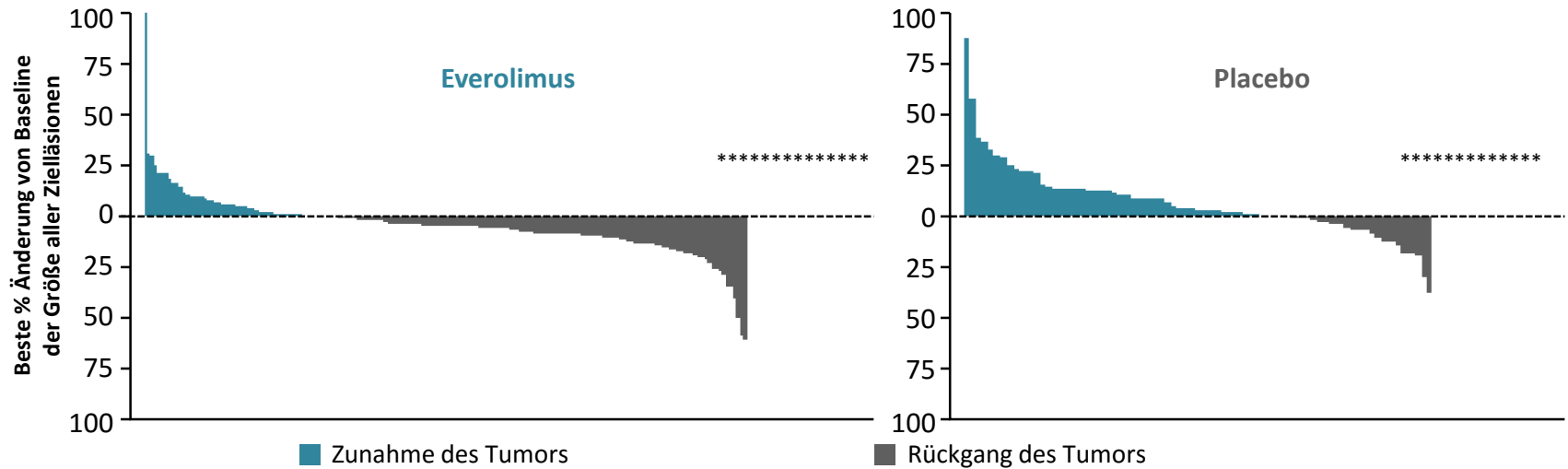
NS, nicht signifikant.

Yao JC, et al. 5LBA Presented at Presidential Session II of ECCO-ESMO 2015

Gesamtansprechen und Tumorzunahme, zentrale Beurteilung

64 % der Patienten unter Everolimus erreichten eine Tumorzunahme vs. **26 %** der Patienten unter Placebo

Gesamtansprechen	Everolimus N = 205, n (%)		Placebo N = 97, n (%)	
ORR (CR + PR)	4	(2,0)	1	(1,0)
DCR (CR + PR + SD)	169	(82,4)	63	(64,9)
PD	19	(9,3)	26	(26,8)
unbekannt	17	(8,3)	8	(8,2)



*14 Patienten (7,6 %) im Everolimus Arm und 13 Patienten (15,3 %) im Placebo Arm zeigten eine Änderung in den verfügbaren Zielläsionen im Widerspruch zum Gesamtansprechen.

CR, complete response; DCR, disease control rate; ORR, overall response rate; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

Yao JC, et al. 5LBA Presented at Presidential Session II of ECCO-ESMO 2015

Nebenwirkungen von Everolimus – bekanntes Sicherheitsprofil

Arzneimittelbezogene Nebenwirkungen	Everolimus N = 202		Placebo N = 98	
	Alle Grade	Grad 3/4	Alle Grade	Grad 3/4
Stomatitis*	63 %	9 %	19 %	0
Diarrhöe	31 %	7 %	16 %	2 %
Fatigue	31 %	3 %	24 %	1 %
Infektionen [†]	29 %	7 %	4 %	0
Hautausschlag	27 %	1 %	8 %	0
Periphere Ödeme	26 %	2 %	4 %	1 %
Übelkeit	17 %	1 %	10 %	0
Anämie	16 %	4 %	2 %	1 %
Appetitverlust	16 %	1 %	6 %	0
Asthenie	16 %	1 %	5 %	0
Nicht-infektiöse Pneumonitis [‡]	16 %	1 %	1 %	0
Geschmacksveränderung	15 %	1 %	4 %	0
Husten	13 %	0	3 %	0
Juckreiz	13 %	1 %	4 %	0
Fieber	11 %	2 %	5 %	0
Atemnot	10 %	1 %	4 %	1 %
Hyperglyämie	10 %	3 %	2 %	0

Präsentiert sind alle arzneimittelrelevanten Nebenwirkungen, die bei $\geq 10\%$ der Patienten auftraten (Sicherheitsanalyse).

*einschließlich Stomatitis, aphthöse Stomatitis, Mundulzeration, und Zungenulzeration.

[†]einschließlich aller Infektionen.

[‡]einschließlich Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung, Lungeninfiltration, und pulmonare Fibrose.

Zusammenfassung und Fazit (1/2)

- Everolimus demonstrierte in der RADIANT-4 Studie eine statistisch signifikante und klinisch bedeutungsvolle Verlängerung des PFS bei Patienten mit gut bis mäßig differenzierten, fortgeschrittenen, progressiven, nicht-funktionellen NET der Lungen und des GI-Trakts
 - 52% Risikoreduktion für Progress oder Tod; HR = 0,48, $P < 0,00001$
 - Zentral beurteiltes medianes PFS: 3,9 vs. 11,0 Monate (Δ 7,1 Monate)
 - Beurteilung des signifikanten PFS von median 8,5 Monaten wurde durch lokalen Radiologen bestätigt
 - Verbesserung des PFS war für alle vordefinierten Subgruppen konsistent

Zusammenfassung und Fazit (2/2)

- Erste vorläufige OS Analyse favorisiert Everolimus
 - Nächste Analyse wird in 2016 erwartet
- Nebenwirkungen unter Everolimus sind mit den bisher bekannten Sicherheitsprofil konsistent
- Everolimus ist die erste zielgerichtete Therapie mit einer starken Antitumorwirkung und akzeptablen Nebenwirkungen bei alle Neuroendokrinen Tumoren mit Ursprung im Pankreas, Lunge und GI-Trakt.

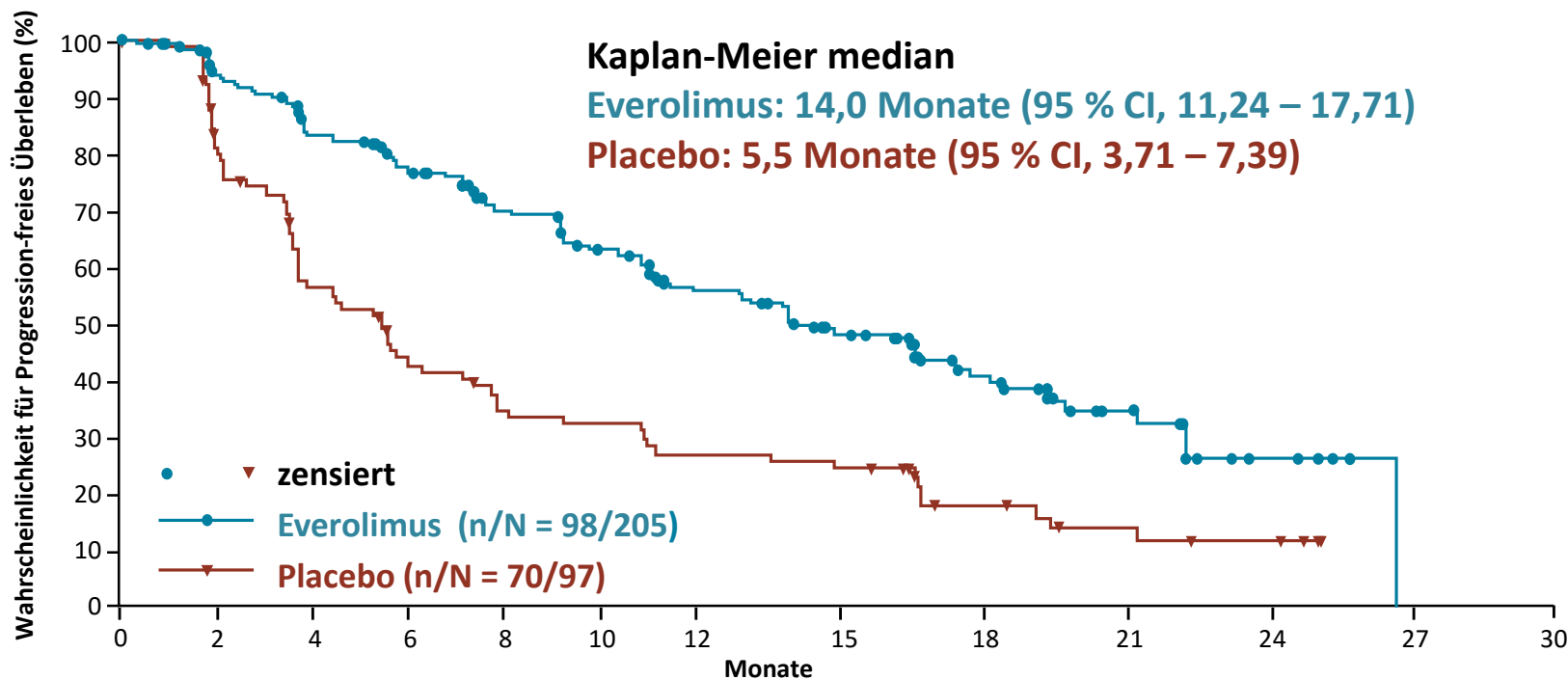


Appendix



PFS – Bewertung durch Prüfarzt

Everolimus vs. Placebo
HR = 0,39 (95 % CI, 0,28 – 0,54); P < 0,00001



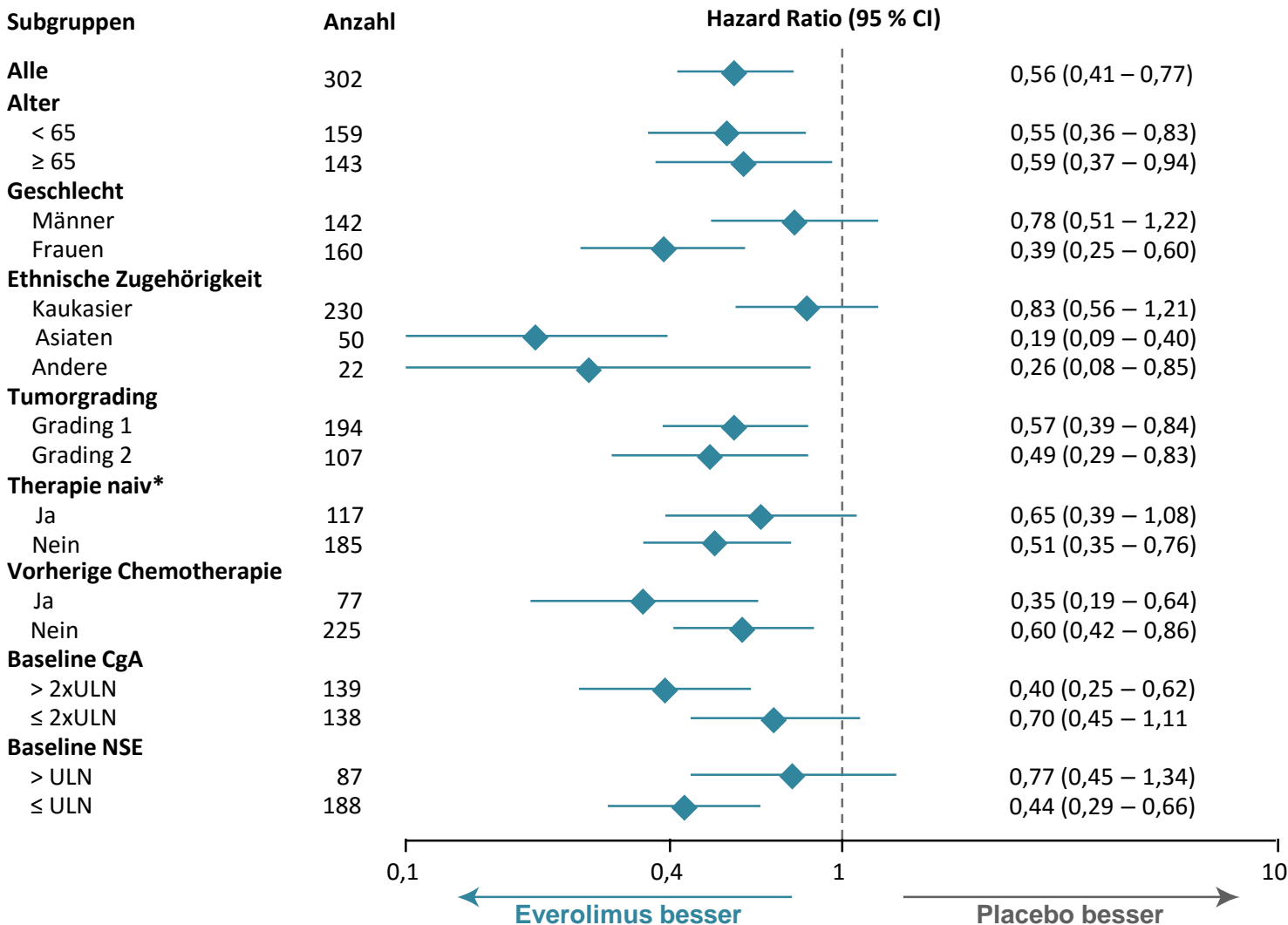
Anzahl Patienten

Everolimus	205	171	148	132	108	93	75	59	33	15	5	0	0
Placebo	97	70	47	35	27	25	21	19	10	6	4	0	0

P-value errechnet nach stratifizierten einseitigem Log-Rank Test; Hazard Ratio errechnet mit stratifiziertem Cox Model.
 Yao JC, et al. 5LBA Presented at Presidential Session II of ECCO-ESMO 2015



PFS – HR nach vordefinierten Subgruppen, zentrale Beurteilung



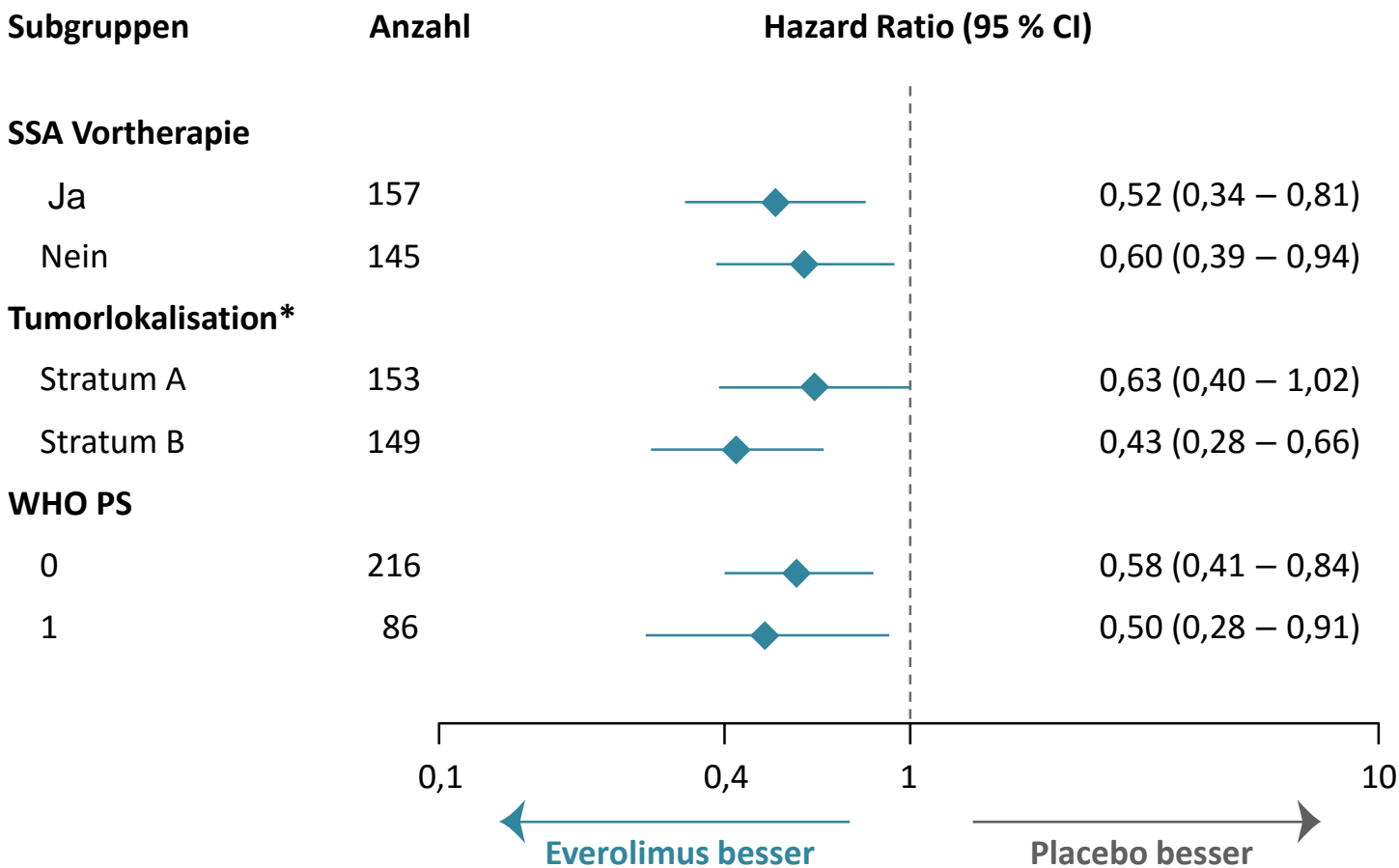
*Definiert als vorherige Chemotherapie oder keine SSA Therapie kontinuierlich für ≥ 12 Wochen vor Studienbeginn.

Hazard Ratio errechnet nach nicht stratifiziertem Cox Model.

CgA, Chromogranin A; NSE, Neuronen-spezifische Enolase; ULN, normale Obergrenze

Yao JC, et al. 5LBA Presented at Presidential Session II of ECCO-ESMO 2015

PFS – HR nach Stratifizierung konsistent, zentrale Beurteilung



* Basierend auf Prognose, eingeteilt nach: **Stratum A (prognostisch günstiger) (Midgut)** – Appendix, Zökum, Jejunum, Ileum, Duodenum, und CUP. **Stratum B (prognostisch ungünstig) (Foregut)** – Lunge, Magen, Rektum, und Kolon außer Zökum.
 Hazard Ratio nach nicht stratifiziertem Cox Model
 SSA, Somatostatinanaloga; WHO PS, World Health Organization Performance Status.
 Yao JC, et al. 5LBA Presented at Presidential Session II of ECCO-ESMO 2015