

# ESMO 2025

## Berlin

### Kongressausgabe der info@ONCO-SUISSE



#### EDITORIAL – Fortschritt mit Tempo, Daten und Widersprüchen

##### Liebe Kolleginnen und Kollegen

Der diesjährige ESMO-Kongress in Berlin war ein Feuerwerk an Daten – und ein eindrückliches Zeugnis dafür, wie schnell sich die Onkologie weiterentwickelt. Die neuen Resultate zu zielgerichteten Therapien, Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten (ADC), bispezifischen Antikörpern und innovativen Immuntherapie-Kombinationen zeigten eindrucksvoll, dass Präzisionsmedizin längst klinische Realität ist. Die Schlagworte lauten nicht mehr «Ob», sondern «Wie schnell» und «für wen».

**Akademisches Umfeld und Industrie:** Auffällig war die enge Verzahnung akademischer Gruppen mit der Pharmaindustrie. Viele der wichtigsten Studien stammen aus kooperativen Netzwerken, die transationale Forschung, Real-World-Daten und industrielle Entwicklungsprogramme miteinander verbinden. Biomarker-basierte Therapieentscheidungen, molekulares Staging und adaptive Studiendesigns werden zunehmend zum Standard – der akademische Beitrag bleibt dabei zentral, um klinische Relevanz und Nachhaltigkeit sicherzustellen.

**Berlin als Austragungsort:** Die Stadt bot Kreativität, Energie und eine forschungsstarke Bühne – aber auch Chaos, Verspätungen und eine Portion typisch deutsche Improvisation. Zwischen ausfallenden Zügen und dichtem Kongressbetrieb blieb Berlin lebendig, laut und widersprüchlich – genau wie die moderne Onkologie selbst. Fortschritt entsteht eben selten im perfekten System, sondern dort, wo Reibung und Innovation aufeinandertreffen.

**Fazit:** ESMO 2025 war ein Kongress der Bewegung – wissenschaftlich brillant, organisatorisch herausfordernd, inhaltlich inspirierend. Wer dabei war, spürte, dass Europa die Richtung in der Krebsmedizin zunehmend selbst vorgibt – mit Tempo, Teamgeist und der nötigen Portion Unruhe.

Herzliche Grüsse

Prof. Dr. med. Roger von Moos,  
Chefredaktion

Eleonore E. Droux,  
Verlegerin und Publizistische Leitung



## Hauttumoren und Melanom

### Neoadj IPI + NIVO weiterhin mit überlegenen Ergebnissen gegenüber adj NIVO bei resektabilem Melanom im Stadium III

Die Phase-3-Studie NADINA zeigte laut den Studienautoren eine überlegene ereignisfreie Überlebensrate (EFS) bei neoadjuvanter (neoadj) Behandlung mit Ipilimumab (IPI) + Nivolumab (NIVO) gefolgt von einer Operation und einer reaktionsgesteuerten adjuvanten Behandlung im Vergleich zu einer Operation und adjuvanten NIVO-Behandlung bei resektabilem Melanom im Stadium III (83.7 % gegenüber 57.2 % nach 1 Jahr,  $p < 0.0001$ ).

Hier berichten die Autoren über die aktualisierte EFS, das fernmetastasenfreie Überleben (DMFS) und die ersten Biomarker-Analysen.

#### Studiendesign

► RNA/DNA wurden aus gefrorenen Tumorproben zu Studienbeginn isoliert und die PD-L1-Expression wurde anhand von FFPE-Proben zu Studienbe-

ginn bewertet (79 % der auswertbaren Proben wurden bewertet).

- Die Daten der Gesamtgenomsequenzierung wurden auf der nf-core/sarek-Pipeline verarbeitet.
- Der Schwellenwert für die Tumor-Mutationslast (TMB) wurde auf 10 Mut/Mb und für PD-L1 auf  $\geq 1\%$  festgelegt.

#### Behandlungsergebnisse

- Zum Datenstichtag am 14. April 2025 hatten alle 423 Patienten das EoT erreicht.
- Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit (FU) von 25 Monaten betrugen die geschätzten 2-Jahres-EFS-Raten 77.3 % gegenüber 55.7 % für den Neoadj- gegenüber dem Adj-Arm (HR 0.40 [95 % CI 0.28-0.57]).
- Die geschätzten 2-Jahres-DMFS-Raten betrugen 82.8 % gegenüber 63.9 % (HR 0.43 [95 % CI 0.29-0.64]).

► Die 2-Jahres-RFS für neoadjuvante Patienten mit pathologischer Teil- oder Nicht-Reaktion betrug 67.2 % mit adjuvanter Dabrafenib + Trametinib (BRAFV600;  $n=43$ ) und 37.7 % bei adjuvanter NIVO-Behandlung (BRAFwt;  $n=21$ ).

- Biomarker oberhalb des Schwellenwerts (günstig) waren im Vergleich zu Biomarkern unterhalb des Schwellenwerts mit einer verbesserten EFS assoziiert (ungünstig; TMB adj Arm ausstehend, Präsentation geplant).
- Die EFS nach 24 Monaten war bei IFN $\gamma$ -hoch+TMB-hoch (96.4%;  $n=28$ ) und PD-L1-hoch+TMB-hoch (100%;  $n=14$ ) im Neoadj-Arm sogar noch höher.

#### Verträglichkeit

- Systemische behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse des Grades  $\geq 3$

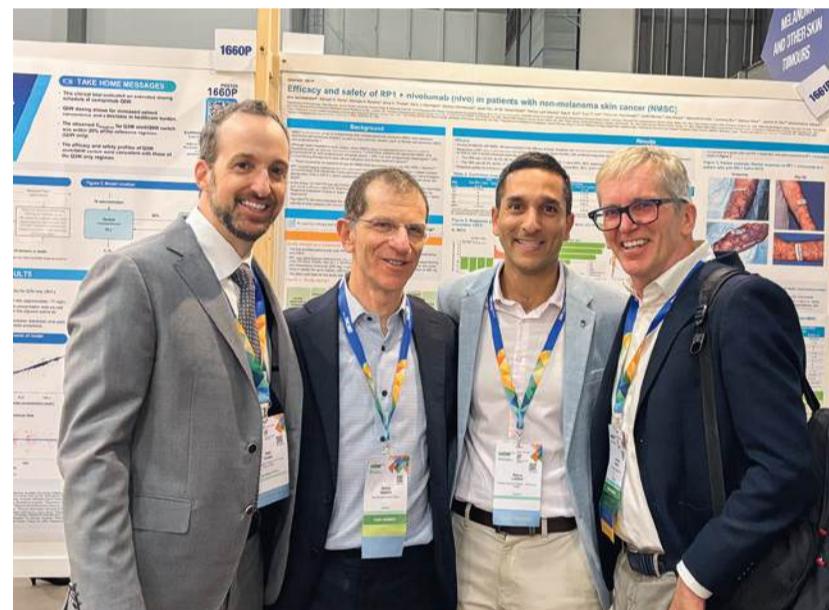
wurden bei 31.1 % der Patienten in der neoadjuvanten Gruppe und bei 15.9 % der Patienten in der adjuvanten Gruppe beobachtet.

#### Fazit

Nach einer zusätzlichen Nachbeobachtungszeit von 10 Monaten zeigt neoadj IPI + NIVO laut den Studienautoren weiterhin überlegene Ergebnisse gegenüber adj NIVO bei resektabilem Melanom im Stadium III. IFN $\gamma$ , PD-L1 und TMB dienen als prädiktive Biomarker für verbesserte Behandlungsergebnisse.

▼ TF

LBA57 - Two-year clinical update and first biomarker analyses of the phase 3 NADINA trial comparing neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab versus adjuvant nivolumab in resectable stage III melanoma. Minke W. Lucas (Amsterdam, Niederlande), et al.



## 2025 ESMO SOCIETY AWARDS



## Melanome

### IMA203 bei Patienten mit Aderhautmelanom mit hoher Wirksamkeit (ORR 67 %) und vielversprechenden Überlebensergebnissen

Das Aderhautmelanom (UM) macht laut den Studienautoren 5 % aller Melanome aus; bei etwa 50 % der Fälle kommt es zu einer Metastasierung. Derzeit ist eine systemische Therapie für UM zugelassen, und die Prognose bei Metastasen ist schlecht. PRAME wird in etwa 90 % der UM-Fälle exprimiert und ist ein negativer prädiktiver Marker für den Krankheitsverlauf. IMA203 ist eine PRAME-gerichtete TCR-T-Zell-Therapie, die so konzipiert ist, dass sie intrazelluläre PRAME-abgeleitete Peptide erkennt, die von HLA präsentiert werden, und eine potente und spezifische Antitumor-Reaktion auslöst.

Hier präsentieren wir Daten zu UM-Patienten aus einer laufenden Ph1a/b-Studie (NCT03686124; EudraCT 2019-002370-31).

#### Studiendesign

- Die Patienten waren  $\geq 18$  Jahre alt, HLA-A\*02:01+, PRAME+, hatten rezidivierende und/oder refraktäre solide Tumoren, für die keine weiteren SOC-Behandlungen verfügbar waren, einschließlich UM mit vorheriger Tebentafusp-Behandlung, messbarer Erkrankung (RECIST 1.1) und ECOG PS 0-1.
- Nach Leukapherese und IMA203-Herstellung wurden die Patienten einer Lymphodepletion (LD) mit Cy (500 mg/m<sup>2</sup> x 4 d) und Flu (30 mg/m<sup>2</sup> x 4 d) unterzogen, gefolgt von einer IMA203-Infusion und einer niedrig dosierten IL-2-Gabe (1 M IU QD x5 d, BID x5 d, SC).

#### Verträglichkeit

- Bis zum 7. April 2025 wurden 74 stark vorbehandelte Patienten (median 3 vorherige Therapielinien) mit verschiedenen Tumorarten in die Studie aufgenommen.
- Die häufigsten TEAEs waren LD-bedingte Zytopenien bei 99 % (G3/4).
- Ein Zytokinfreisetzungssyndrom trat bei 95 % auf, war meist leichtgradig (G1: 37 %; G2: 47 %; G3: 11 %; kein  $\geq$ G4) und klang meist bis zum 14. Tag ab.
- ICANS traten selten auf (G1/2: 9 %; G3: 4 %; kein  $\geq$ G4).

- UM-Patienten in Phase 1b ( $n=16$ ) hatten median 2 vorherige Therapielinien (62.5 % vorherige Tebentafusp-Behandlung),
- 75 % hatten die grösste metastatische Läsion mit einem Durchmesser von 3.1–8.0 cm (AJCC M1b) und 56 % hatten erhöhte LDH-Werte.

#### Behandlungsergebnisse

- Eine bestätigte objektive Remission wurde bei 67 % (10/15) erreicht (1 Patient hatte eine anhaltende, unbestätigte PR); bei allen Patienten (16/16) kam es zu einer Tumorschrumpfung.
- Die mediane DOR betrug 11.0 Monate (Bereich 1.8+ bis 31.6), wobei 5 von 10 bestätigten Remissionen bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13.4 Monaten anhielten.
- Die mediane PFS betrug 8.5 Monate (Bereich 1.4 bis 32.9) und die mediane OS betrug 16.2 Monate (Bereich 3.2+ bis 34.2+).
- Bei Patienten mit UM wurde eine schnelle Transplantataufnahme (median T<sub>max</sub>: 3 Tage) und eine anhaltende Persistenz der IMA203-T-Zellen (bis zu 903 Tage) beobachtet, was auf eine dauerhafte In-vivo-Exposition hinweist.

#### Fazit

IMA203 weist bei Patienten mit UM eine hohe Wirksamkeit mit einer ORR von 67 % und vielversprechenden Überlebensergebnissen auf. Die Verträglichkeit war gut. Weitere Studien in einer grösseren UM-Kohorte sind gerechtfertigt und geplant.

▼ TF

Sapna P. Patel (Aurora, Vereinigte Staaten von Amerika, CO), et al.  
16000 - Efficacy and safety of IMA203, a PRAME-directed T-cell receptor (TCR) T-cell therapy, in patients with previously treated advanced or metastatic uveal melanoma from a phase I trial

# Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Reinhard Dummer, Aarau/Zürich

## Was war Ihr persönlicher «ESMO-Moment»?

Der ESMO-Kongress hat sich in den letzten Jahren aus meiner Sicht sehr positiv entwickelt. Gleichzeitig kann die Grösse des Kongresses Herausforderungen mit sich bringen, insbesondere in einem etwas unübersichtlichen Kongresszentrum. Mein Überraschungsmoment war die Entfernung der einzelnen Vortragssäle voneinander, was eine genaue Planung der Sessions nötig machte.

## Welche Resultate sind für Ihre tägliche Praxis potenziell practice changing?

Die Behandlung des metastasierten Aderhautmelanoms ist im Gegensatz zur Behandlung des kutanen Melanoms nach wie vor unbefriedigend. Die Überlebenskurven bleiben nach 3 Jahren mit weniger als 5 % ernüchternd. Sowohl Immuntherapien als auch lebergerichtete Verfahren wie die Leberperfusion werden derzeit eingesetzt. Jedoch wurde eine Kombination dieser Therapieansätze bis jetzt noch nicht systematisch im Rahmen einer Studie untersucht. Erstmals wurden nun Ergebnisse vorgestellt, die eine kombinierte Leberperfusion mit Chemotherapie plus Immunchkcheckpointblockade der alleinigen Immuntherapie gegenüberstellten. Es zeigte sich hier ein deutlicher Vorteil für die Perfusion zusammen mit der Immuntherapie. Diese Erkenntnisse sind aus meiner Sicht klinisch relevant und sollten auch in der Schweiz rasch implementiert werden. Entsprechende regulatorische Schritte zur Bereitstellung dieser Therapieoption für betroffene Patientinnen und Patienten wurden bereits eingeleitet. Zudem wurden neue Langzeitdaten zur adjuvanten Therapie im Stadium II vorgestellt, sowohl für Pembrolizumab als auch für Nivolumab. Beide Studien bestätigten die anhaltende Wirksamkeit über längere Nachbeobachtungszeiträume ohne neue Signale zu Nebenwirkungen. Diese Daten festigen den Stellenwert der adjuvanten Immuntherapie in dieser Patientengruppe.

## Gab es überraschende Erkenntnisse–positiv oder negativ?

In den letzten 20 Jahren wurden zahlreiche Versuche zur Impfung gegen Krebs durchgeführt, die sämtlich ohne zufriedenstellende Ergebnisse und ohne ein Signal abgeschlossen wurden. Inzwischen sind verschiedene neue Impfverfahren in unterschiedlichen klinischen Studien erprobt worden, welche vielversprechende Ansätze mit klaren Zeichen für eine Wirksamkeit zeigen. Es ist wahrscheinlich nur eine Frage der Zeit, bis wir die erste Impftherapie gegen Krebs sehen werden, die signifikante Vorteile bietet. Ebenso interessant sind die neuen Erkenntnisse zur Rolle des Mikrobioms und dessen Beeinflussung, zum Beispiel durch Nahrungsergänzungsmittel. Klinische Studien in diesem Bereich laufen, doch sichere Schlussfolgerungen lassen sich derzeit noch nicht ziehen. In der Praxis bleibt die Empfehlung einer abwechslungsreichen, vollwertigen Ernährung (mediterrane Diät) die sinnvollste Strategie.

## Welche Fortschritte sehen Sie im adjuvanten/neoadjuvanten Bereich?

Im Bereich der neoadjuvanten Therapie des kutanen Melanoms standen zwei Beiträge im Fokus, welche die Kombination von zwei Immunchkcheckpoint-Inhibitoren (Ipilimumab/Nivolumab) gegenüber der Monotherapie verglichen. Mit zunehmender Nachbeobachtungszeit zeigten sich die Unterschiede zwischen den Gruppen weniger ausgeprägt.



Möglicherweise könnten Biomarker künftig dabei helfen, die passende Therapie gezielter auszuwählen. Die Arbeitsgruppe von Christian Blank aus den Niederlanden hat für die Patientenselektion Mutationslast und Interferon-gamma-Signaturen vorgeschlagen. Im Rahmen der längeren Nachbeobachtung wurden auch bestehende Zweifel an der Aussagekraft der pathologischen Teilregression neu beleuchtet. Patienten und Patientinnen, die früher einer kompletten Remission zugeordnet wurden, weisen heute teils einen anderen Verlauf auf. Möglicherweise ist die Prognose dieser Patientengruppe doch weniger positiv zu bewerten. Insgesamt bleibt festzuhalten, dass der neoadjuvante Therapieansatz dem herkömmlichen Vorgehen klar überlegen ist und das Rezidivrisiko

um ca. 40 % senken kann.

Für die adjuvante Therapie des primären Melanoms ohne Lymphknotenmetastasen (Stadium IIB und höher) wurden zwei grosse, prospektiv randomisierte Studien durchgeführt, die Anti-PD1-Antikörper (Pembrolizumab und Nivolumab) evaluieren. Zu beiden Studien wurden neue Daten zur Langzeitwirksamkeit publiziert, die im Wesentlichen die früheren Ergebnisse bestätigten. Beide Antikörper können das Rückfallrisiko in diesem Patientenkollektiv um circa 40 % reduzieren.

## Gab es in Ihrem Fachgebiet spannende Entwicklungen zu Biomarkern oder molekularen Subgruppen?

Für die Behandlung des Melanoms stehen inzwischen mehrere relevante Biomarker zur Verfügung. Dazu zählen Mutationslast, Interferonsignatur und die Expression von PD-L1, welche allesamt als prognostische Parameter für das Ansprechen auf Immuntherapien herangezogen werden können. Im Bereich des Aderhautmelanoms wird die regelmässige Messung der zirkulierenden Tumor-DNA (ctDNA) bereits empfohlen.

## Wie beurteilen Sie die Bedeutung von ctDNA nach dem ESMO 2025?

ctDNA Untersuchungen gewinnen sowohl in der palliativen als auch in der adjuvanten Melanomtherapie zunehmend an Bedeutung und begleiten inzwischen viele Forschungsprojekte. Studien zeigen vielversprechende Ansätze, doch die Vergleichbarkeit wird durch den Einsatz unterschiedlicher Methoden und Technologien erschwert. In der Schweiz haben wir die besondere Situation, dass eine akkreditierte und standardisierte Untersuchungsmethode für die ctDNA-Analyse einiger relevanter Mutationen von der Firma Oncobit angeboten wird.

## Welche Schweizer Beiträge sind Ihnen aufgefallen?

Leider war die Zahl der Beiträge aus der Schweiz zum Thema Hautkrebs begrenzt. Neben der Studie des Universitätsspitals Zürich zur Behandlung des fortgeschrittenen Basalzellkarzinoms mit Sonidegib und Cemiplimab, stellte Prof. Lukas Flatz (St. Gallen/Tübingen) eine Studie zur intraläsionalen Anwendung eines rekombinanten Immunzytotoxins (Daromun) vor. Die spannenden Ergebnisse zeigten eine komplette Remissionsrate von ungefähr 50 %, allerdings mit begrenzter Dauer. Es bleibt abzuwarten, wie diese Therapieoption in zukünftige klinische Algorithmen integriert werden kann.

▼ Eleonore E. Droux

## Hauttumoren und Melanom

### Neo-Adj-Pem gegenüber Adj-Pem mit EFS-Vorteil bei resektabilem Melanom

Daten aus zwei grossen randomisierten Studien haben laut den Studienautoren gezeigt, dass eine neoadjuvante (Neo) Immuntherapie bei resektabilem Melanom (Mel) die ereignisfreie Überlebensrate (EFS) gegenüber einer adjuvanten (Adj) Therapie verbessert. Die Adj-Therapie verbessert die rezidivfreie Überlebensrate (RFS) gegenüber Placebo bei resektabilem Mel, hat jedoch keinen Einfluss auf die Gesamtüberlebensrate (OS).

#### Studiendesign

► SWOG S1801 war eine randomisierte Phase-2-Studie mit 345 Patienten, in der adjuvantes Pembrolizumab (Pem) mit neoadjuvantem Pem bei resektablen, klinisch nachweisbaren Mel verglichen wurde.

#### Behandlungsergebnisse

- Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 44 Monaten blieb der EFS-Vorteil in der Neo-Gruppe erhalten (HR 0.67, 95 % CI 0.47–0.94).
- Die 3-Jahres-EFS betrug 68 % in der Neo-Gruppe (95 % CI 62–72 %) und 55 % in der Adj-Gruppe (95 % CI 48–64 %).

- Mit 32 Todesfällen in der Neo-Gruppe und 47 Todesfällen in der Adj-Gruppe betrug die 3-Jahres-OS 84 % gegenüber 73 % (HR 0.65, 95 % CI 0.42–1.02).
- In einer explorativen Untergruppe von 33 Patienten mit resektabilem Melanom im Stadium IV zeigten EFS und OS einen Trend zur Verbesserung in der Neo-Adj-Gruppe mit nur 1 Ereignis für EFS und 0 Ereignissen für OS im Vergleich zu 10 Ereignissen für EFS und 5 Todesfällen in der Adj-Gruppe (HR für EFS 0.08, 95 % CI 0.01–0.61, HR für OS konnte mit 0 Ereignissen in der Neo-Adj-Gruppe nicht geschätzt werden).
- EFS und OS waren zwischen den Behandlungsgruppen bei Patienten mit BRAF-Mutation ähnlich.
- In der Untergruppe der Neo-Adj-Patienten, die sich keiner Operation unterzogen hatten (n=18), unterzog sich ein Patient aufgrund von Toxizität keiner Operation und lebte nach 35 Monaten noch ohne Rezidiv.
- 2 Patienten unterzogen sich aufgrund einer radiologischen CR keiner Operation;
- 1 Patient zeigte nach 5.2 Monaten eine Progression und verstarb nach 3.6 Jahren,

- 1 Patient war nach 5 Jahren ohne Rezidiv am Leben.
- 2 Patienten wurden aufgrund von Komorbiditäten und/oder COVID-bedingten Einschränkungen im Krankenhaus nicht operiert–beide verstarben innerhalb eines Jahres nach Absetzen des Protokolls.
- Die übrigen 13 Patienten wurden aufgrund des Fortschreitens des Melanoms, das eine Resektion unmöglich machte, nicht operiert–6 sind verstorben, 3-Jahres-OS=61 %.

#### Fazit

Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3.7 Jahren behält laut den Studienautoren Neo-Adj-Pem gegenüber Adj-Pem bei resektabilem Melanom den EFS-Vorteil bei. Die mediane OS ist noch nicht ausgereift, zeigt jedoch weiterhin einen Trend zum Vorteil von Neo-Adj-Pem.

▼ TF

16010 – 3-year survival with neoadjuvant-adjuvant pembrolizumab from SWOG S1801. Vernon K. Sondak (Tampa, Vereinigte Staaten von Amerika), et al.

## Lungenkrebs

Zugabe von Lurbinectedin führte zu einer grösseren Verbesserung der OS

IMforte (NCT05091567) ist laut den Studienautoren die erste Phase-III-Studie, die statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen beim IRF-PFS (stratifiziertes HR, 0,54; 95 % CI: 0,43, 0,67) und OS (stratifiziertes HR, 0,73; 95 % CI: 0,57, 0,95) bei einer 1L-Erhaltungstherapie mit Lurbi + Atezo im Vergleich zu Atezo bei ES-SCLC nachweisen konnte. Die randomisierten Patienten zeigten CR/PR (88 %) oder SD (11 %) auf die Induktionstherapie. Die Kombination wurde im Allgemeinen gut vertragen und wies eine kontrollierbare Sicherheit auf.

## Studiendesign

- Geeignete Patienten mit ES-SCLC ohne PD nach einer 1L-Induktionsbehandlung mit Atezo, Carboplatin und Etoposid wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder eine Erhaltungsbehandlung alle 3 Wochen mit Lurbi 3.2 mg/m<sup>2</sup> + Atezo 1200 mg oder Atezo bis zum Auftreten einer PD oder einer inakzeptablen Toxizität.
  - Der Zeitpunkt der Randomisierung anhand der IRF bewerteten messbaren Erkrankung betrug die mediane BL-Summe der Durchmesser (SOD) 44 mm.
  - Die Patienten wurden anhand der BL-Tumorlast (d. h. messbare Erkrankung mit SOD < Median vs.  $\geq$  Median und nur nicht messbare Erkrankung) in Gruppen eingeteilt und die IRF-PFS und OS analysiert.

## Behandlungsergebnisse

Von 660 Patienten, die für die Induktions-therapie eingeschrieben wurden, wurden 483 randomisiert der Erhaltungstherapie mit Lurbi + Atezo (n=242) bzw. Atezo (n=241) zugewiesen. Eine RECIST-definierte PD gemäss IRF wurde bei 143 Patienten (59 %) in der Lurbi + Atezo-Gruppe und bei 183 Patienten (76 %) in der Atezo-Gruppe beobachtet. Bei den Patienten mit PD waren die Muster der PD in den Armen mit Lurbi + Atezo bzw. Atezo Ziel-Läsionen (29 % und 46 %), Nicht-Ziel-Läsionen (24 % und 33 %) und neue Läsionen (69 % und 68 %).

## Fazit

Im Vergleich zum Atezo-Arm wurden im Lurbi + Atezo-Arm proportional weniger IRF-definierte PD-Ereignisse in Ziel-/Nicht-Ziel-Läsionen beobachtet. Die Zugabe von Lurbi führte laut den Studienautoren zu einer grösseren Verbesserung der OS bei Patienten mit höherer Tumorlast unter den Patienten mit messbarer Erkrankung und zu einer Verbesserung der OS bei Patienten ohne messbare Erkrankung, während die Verbesserung der IRF-PFS unabhängig von der Tumorlast ähnlich war.

Luis Paz-Ares (Madrid, Spanien), et al.  
2762MO – Patterns of disease progression (PD) and efficacy associated with tumour burden from the phase III IMforte study of luribinectedin (lurbi) + atezolizumab (atezo) as first-line (1L) maintenance treatment (tx) in ES-SCLC



## Lungenkrebs

Osi + CTx als 1L-Standardtherapie in diesem Setting bestätigt

In der geplanten abschliessenden OS-Analyse von FLAURA2 (Phase III; NCT04035486) zeigte 1L Osi (ein EGFR-TKI der 3. Generation, der im ZNS wirkt) + CTx laut den Studienautoren eine statistisch signifikante, klinisch bedeutsame Verbesserung der OS im Vergleich zu Osi mono bei Patienten mit EGFRm-positivem fortgeschrittenem NSCLC (HR: 0.77; 95% CI 0.61, 0.96;  $p=0.02$ ). Ein Überlebensvorteil zugunsten von Osi + CTx gegenüber Osi mono wurde konsistent in allen vordefinierten Untergruppen beobachtet. Frühere Studien zu EGFRm-NSCLC haben Baseline-Faktoren identifiziert, die mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind, wie z. B. ZNS-Metastasen (Mets), L858R-Mutation, nachgewiesene (det) Plasma-EGFRm und veränderte TP53.

Die Autoren berichten über OS-Analysen aus FLAURA2 auf der Grundlage von Baseline-Prognosefaktoren.

## Studiendesign

- Das Studiendesign wurde bereits zuvor vorgestellt (Planchard et al. N Engl J Med 2023;389:1935–48).
  - Baseline-CNS-Scans (CT/MRT) waren erforderlich.
  - Der EGFRm-Typ des Gewebes wurde mittels zentraler oder lokal zugelassener Assays getestet.
  - Der Plasma-EGFRm-Status wurde mittels digitaler Tröpfchen-PCR (Biodesix) bewertet.
  - Das Gewebe-TP53 wurde mittels FoundationOne CDx-Test (Foundation Medicine) bewertet.

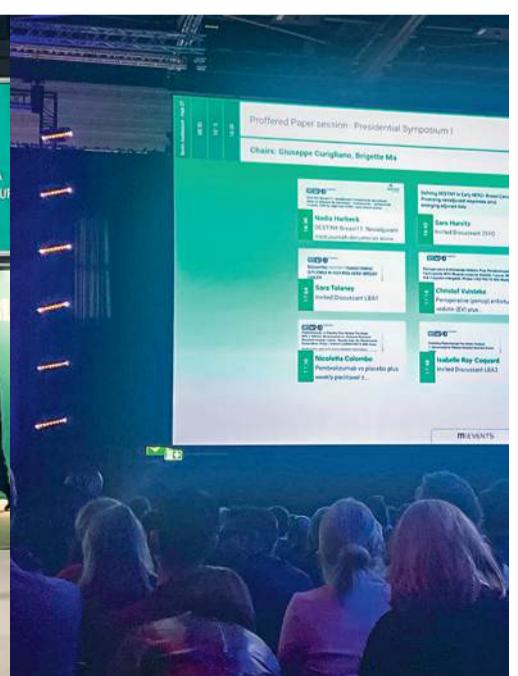
## Behandlungsergebnisse

- ▶ Insgesamt wurden 557 Patienten randomisiert und erhielten entweder Osi + CTx (n=279) oder Osi mono (n=278).
  - ▶ Der Anteil der Patienten in jeder prognostischen Untergruppe war in beiden Behandlungsgruppen im Allgemeinen ähnlich.
  - ▶ Die HR für das OS sprachen in jeder prognostischen Untergruppe für Osi + CTx gegenüber Osi mono und stimmten mit der HR für die Gesamtpopulation überein (0.77).
  - ▶ Die mediane OS (mOS) wurde für mehrere Untergruppen nicht erreicht (NR); jedoch war die mOS bei osi + CTx im Vergleich zu osi mono in Untergruppen mit schlechteren prognostischen Ausgangswerten (d. h. ZNS-Metastasen, L858R-Mutation, det Plasma EGFRm oder verändertes TP53) länger.
  - ▶ Weitere Analysen werden vorgestellt

## Fazit

**Fazit**  
Ein Überlebensvorteil zugunsten von Osi + CTx gegenüber Osi mono wurde in allen untersuchten prognostischen Untergruppen konsistent beobachtet, was laut den Studienautoren Osi + CTx als 1L-Standardtherapie in diesem Setting bestätigt.

LBA77 - FLAURA2: exploratory overall survival (OS) analysis in patients (pts) with poorer prognostic factors treated with osimertinib (osi)  $\pm$  platinum-pemetrexed chemotherapy (CTx) as first-line (1L) treatment (tx) for EGFR-mutated (EGFRm) advanced NSCLC. Pasi A. Jänne (Boston, Vereinigte Staaten von Amerika, MA), et al.



# Interview

Im Gespräch mit PD Dr. med. Michael Thomas Mark, Graubünden

**?** Was war Ihr persönlicher «ESMO-Moment»—eine Begegnung, ein Zitat, ein Vortrag den Sie nicht vergessen werden?

Der spannendste Vortrag war für mich Benjamins Besses kritische Analyse zur Dosierung und Behandlungsdauer von Immuntherapien in der Onkologie. Erfreulich zu hören, dass dazu in Frankreich immerhin Studien laufen – etwas, das in der Schweiz leider bisher nicht gelungen ist.

**?** Welche Resultate waren für Ihre tägliche Praxis potenziell practice changing?

Tarlatamab gilt als neuer Hoffnungsträger in der Therapie des kleinzelligen Bronchialkarzinoms. In der Zweitlinie hat es sich bereits als neuer Standard etabliert. Angesichts der äusserst vielversprechenden Daten aus der Erstlinie ist es gut möglich und auch wahrscheinlich, dass wir die Substanz künftig schon deutlich früher einsetzen werden.

**?** Gab es überraschende Erkenntnisse—positiv oder negativ?

Etwas irritierend war der Auftritt der Stadt Berlin und die Kongressorganisation insgesamt – vieles wirkte chaotisch, unübersichtlich und stellenweise ziemlich in die Jahre gekommen.

**?** Welche Studien im Bereich palliative Systemtherapie halten Sie für besonders relevant?

Da kann ich mich nur wiederholen und muss erneut die sehr beeindruckenden frühen Daten mit Tarlatamab beim SCLC in der 1<sup>st</sup> line erwähnen.

**?** Welche Fortschritte sehen Sie im adjuvanten/neoadjuvanten Bereich?

Die Langzeit-Follow-up-Daten zum ALK-positiven Lungenkarzinom unter adjuvanter Therapie mit Alectinib sind beeindruckend. Bei guter Lebensqualität lässt sich ein Krankheitsrückfall über viele Jahre wirksam verhindern.

**?** Gab es in Ihrem Fachgebiet spannende Entwicklungen zu Biomarkern oder molekularen Subgruppen?

Die Ergebnisse zu den TKIs Zongertinib und Sevabertinib beim HER2-mutierten Bronchialkarzinom waren ausgesprochen spannend. Aufgrund der hohen und



anhaltenden Ansprechraten könnten diese Substanzen schon in der Erstlinie zu einer vielversprechenden Therapieoption werden.

**?** Wie beurteilen Sie die Bedeutung von Liquid Biopsies/ctDNA nach dem ESMO 2025?

Auch in den diesjährigen Präsentationen wurde deutlich, dass ctDNA ein klarer prognostischer Marker ist. Ob wir künftig unsere Therapien daran ausrichten sollten, wird derzeit intensiv erforscht – im klinischen Alltag ist das bislang allerdings noch schwer umzusetzen.

**?** Welche Schweizer Beiträge (Studien, Poster, Vorträge) sind Ihnen aufgefallen?

Das SCI war auch dieses Jahr wieder gut vertreten mit Poster Beiträgen z.B. auf dem Gebiet der Thoraxonkologie mit Laetitia Mauti und Sacha Rothschild als Erstautoren.

**?** Wie übertragbar sind die am ESMO präsentierten Daten Ihrer Einschätzung nach auf den Schweizer Versorgungsalltag?

Mit einer gewissen Sorge ist zu beobachten, dass mittlerweile ein grosser Teil der Forschung in Asien stattfindet. Ob sich die dort erzielten Ergebnisse jedoch direkt auf unsere Patient:innen übertragen lassen, sollte sehr kritisch hinterfragt werden – hier ist Vorsicht geboten.

**?** Gibt es Themen, die am ESMO 2025 zu wenig beleuchtet wurden, die Sie aber für klinisch oder strategisch wichtig halten?

Ich finde, es sollte noch stärker hinterfragt werden, ob die derzeit gewählten Dosierungen, Therapieintervalle und -dauern tatsächlich notwendig sind. Hier gäbe es erhebliches Potenzial, sowohl die Lebensqualität der Patient:innen zu verbessern als auch die Behandlungskosten zu senken.

▼ Eleonore E. Droux

## Lungenkrebs

### Enco+Bini mit verlängertem mOS von etwa 4 Jahren bei therapienaiven Patienten: Längste mOS

Die Kombination von Encorafenib (Enco; BRAF-Inhibitor) und Binimetinib (Bini; MEK-Inhibitor) zeigte laut den Studienautoren in der Phase-II-Studie PHAROS (NCT03915951) bei unbehandelten und zuvor behandelten Patienten (pts) mit BRAF-V600E-mutiertem mNSCLC einen bedeutenden klinischen Nutzen und ein akzeptables Sicherheitsprofil. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 30.2 Monate bei therapienaiven und 9.3 Monate bei zuvor behandelten Patienten; das mediane Gesamtüberleben (mOS) wurde nicht erreicht und betrug 22.7 Monate (95 % CI, 14.1, 32.2). Die Autoren berichten über die Baseline Behandlungsergebnisse einer aktualisierten OS-Analyse.

#### Studiendesign

► PHAROS, eine laufende offene, einarmige Phase-II-Studie, schloss 98 Patienten mit BRAF V600E-mutiertem mNSCLC ein, die entweder behandlungnaiv waren oder zuvor eine systemische Therapie erhalten hatten. Die Patienten erhielten einmal täglich 450 mg Enco und zweimal täglich 45 mg Bini. Der primäre Endpunkt war die objektive Ansprechrate; sekundäre Endpunkte waren das OS und die Sicherheit.

#### Ergebnisse

► Es erhielten 5 von 59 unbehandelten Patienten (8 %) und 3 von 39 zuvor behandelten Patienten (8 %) weiterhin Enco+Bini.  
► Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit für das OS von 52.3 Monaten (95 % CI, 46.8, 58.3) bei behandelungs-

naiven Patienten traten 30 Ereignisse auf und das mOS betrug 47.6 Monate (95 % CI, 31.3, nicht schätzbar [NE]).

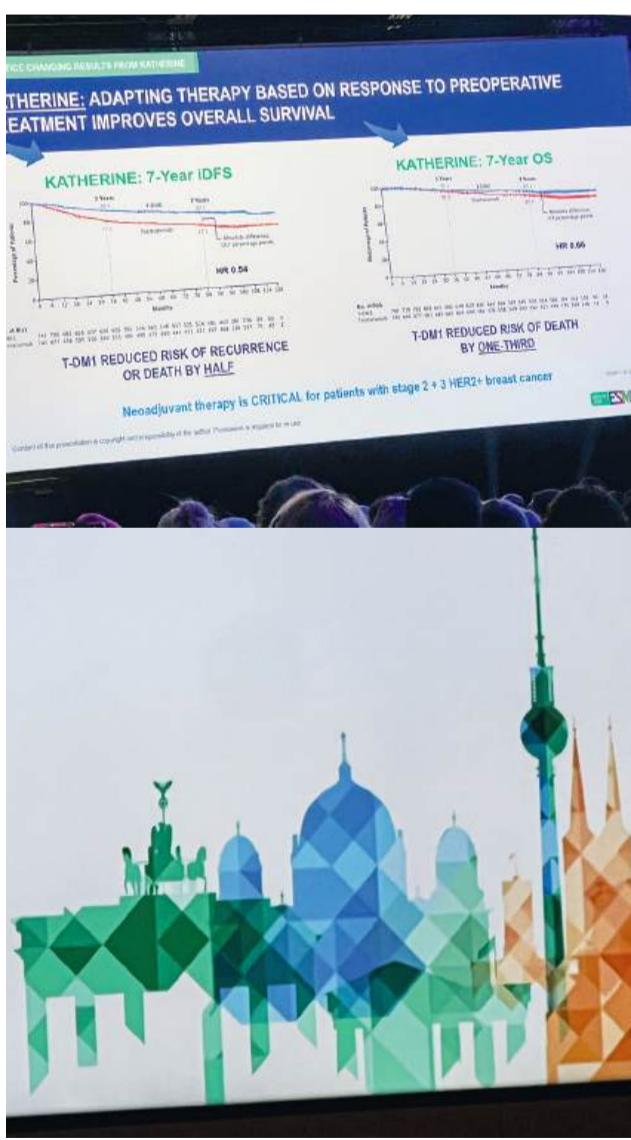
- Die 4-Jahres-OS-Rate betrug 49 % (95 % CI, 35, 62).
- Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit für das OS von 48.2 Monaten (95 % CI, 41.6, 57.4) bei zuvor behandelten Patienten traten 23 Ereignisse auf und das mOS betrug 22.7 Monate (95 % CI, 14.1, 32.6);
- die 4-Jahres-OS-Rate betrug 31 % (95 % CI, 16, 47).
- In den Kohorten der behandlungnaiven und zuvor behandelten Patienten erhielten 58 % bzw. 26 %  $\geq 1$  nachfolgende systemische Krebsbehandlung;
- von diesen Patienten erhielten 68 % bzw. 50 %  $\geq 1$  nachfolgende PD-(L)1-Behandlung und 38 % bzw. 30 %  $\geq 1$  nachfolgenden BRAF-  $\pm$  MEK-Inhibitor.

#### Fazit

In dieser Analyse nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 4 Jahren zeigte Enco+Bini eine verlängerte mOS von etwa 4 Jahren bei therapienaiven Patienten, was laut den Studienautoren die längste mOS ist, die bisher mit zielgerichteten Therapien in dieser Patientengruppe aus zulassungsrelevanten Studien berichtet wurde. Die Langzeitsicherheit stimmte mit früheren Analysen überein, wobei keine neuen Sicherheitssignale beobachtet wurden.

▼ TF

1849MO - Updated overall survival analysis from the phase 2 PHAROS study of encorafenib plus binimetinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic NSCLC (mNSCLC). Melissa L. Johnson (Nashville, Vereinigte Staaten von Amerika, TN), et al.



## Lungenkrebs

## Lorlatinib mit robuster klinischer Aktivität bei ROS1+-NSCLC-Patienten

Die aktuellen ESMO-Leitlinien empfehlen laut den Studienautoren die ROS1-TKIs Crizotinib und Entrectinib als bevorzugte Erstlinienbehandlung für fortgeschrittenen ROS1+-NSCLC. Lorlatinib ist ein oraler, reversibler, ATP-kompetitiver makrozyklischer TKI, der auf ROS1 abzielt. Dieser potente und hochselektive Inhibitor wurde so konzipiert, dass er die Blut-Hirn-Schranke durchdringen kann.

## Studiendesign

- ALBATROS ist eine offene, einarmige Phase-II-Studie.
- Patienten mit fortgeschrittenem ROS1+-NSCLC, deren Erkrankung nach einer vorherigen TKI-Behandlung mit Crizotinib oder Entrectinib ( $\pm$  eine Chemotherapie  $\pm$  Immuntherapie vor der TKI-Behandlung) fortgeschritten war, PS 0-2 und mit einer messbaren Erkrankung

gemäss RECIST 1.1 erhielten Lorlatinib 100 mg/Tag bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität.

- Eine MRT-Untersuchung des Gehirns zu Studienbeginn war erforderlich.

## Baseline

- 54 Patienten wurden in die Studie aufgenommen.
- Die Patientencharakteristika waren: medianes Alter 63.0 Jahre; 41 % männlich; 57 % BM zu Studienbeginn; 56 % Nichtraucher.
- 51 Patienten (94 %) hatten Crizotinib erhalten.

## Behandlungsergebnisse

- Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 31 Monate. Die mediane Behandlungsdauer betrug 8.8 Monate.

- Die vom Prüfer bestätigte ORR nach 8 Wochen betrug 30.0 % (95 % Kl: 17.3 %–42.7 %) und die DCR nach 8 Wochen betrug 84.0 % (95 % Kl: 73.8 %–94.2 %).

- Die vom BICR bestätigte ORR nach 8 Wochen betrug 34.0 % (95 % Kl: 20.9 %–47.1 %).

- Die mediane DoR betrug 20.4 Monate (95 % Kl: 3.9–34.5).

- Die mediane PFS betrug 7.4 Monate (95 % Kl: 4.1–14.6) und die mediane OS betrug 42.3 Monate (95 % Kl: 14.5–NR).

- Bei den 13/31 Patienten mit messbarer BM betrug die BM-ORR 92.3 % und die DCR 100 %.

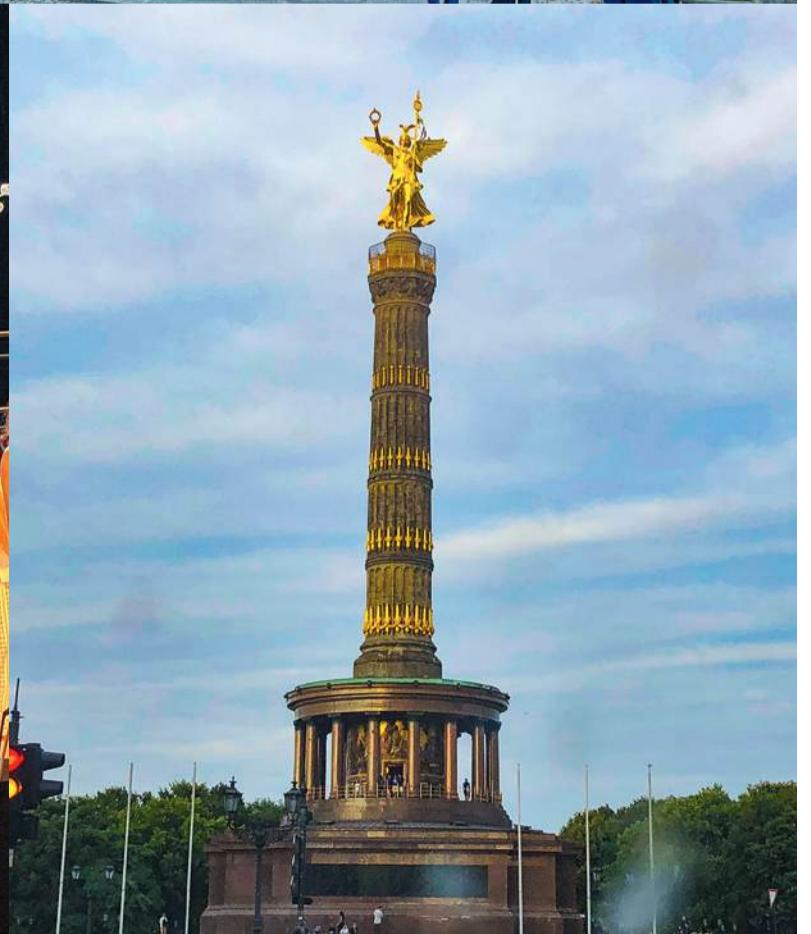
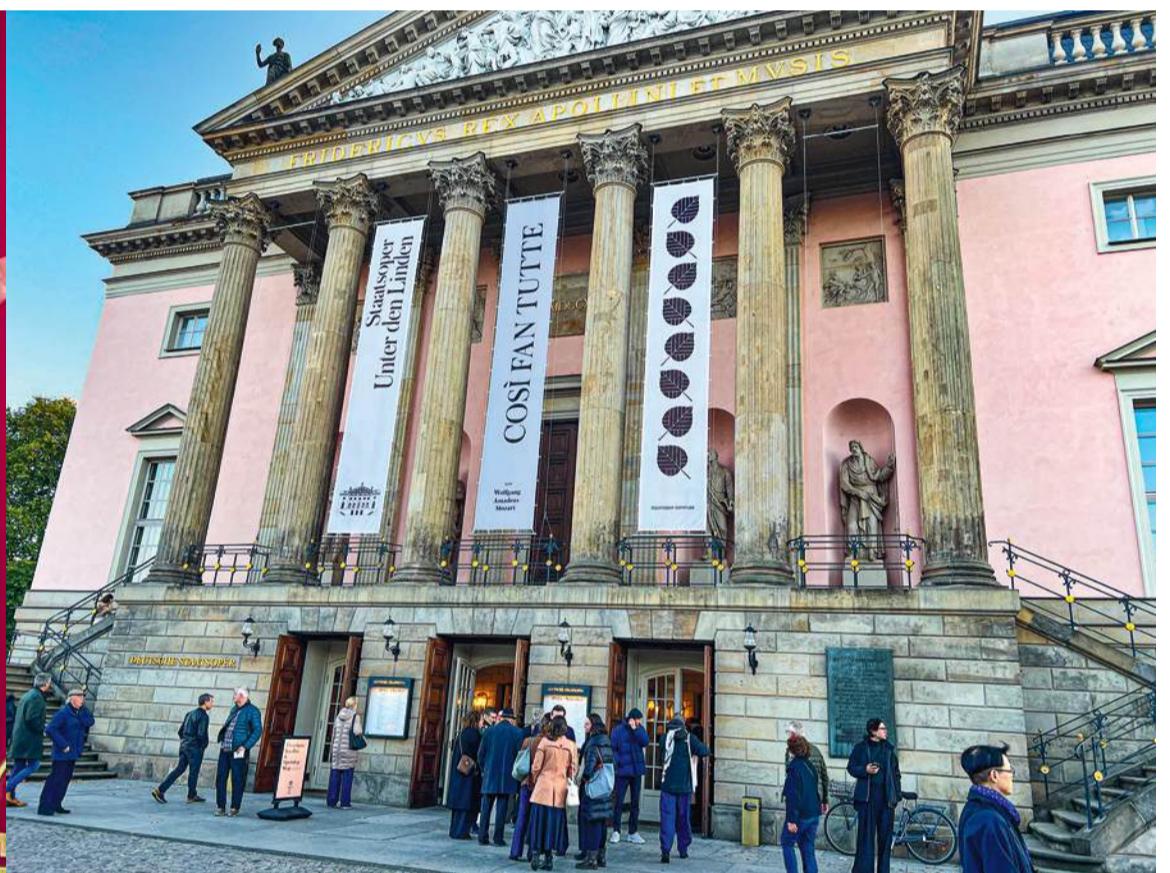
- Bei 30.2 % der Patienten wurde mindestens eine Dosisreduktion vorgenommen (100 % bei AE).
- Ein Patient brach die Behandlung mit Lorlatinib aufgrund von TRAE dauerhaft ab.

## Fazit

In dieser Phase-II-Studie zeigte Lorlatinib laut den Studienautoren eine robuste klinische Aktivität bei ROS1+-NSCLC-Patienten, die eine Linie von ROS1+-TKI, meist Crizotinib, erhalten. Die Aktivität von Lorlatinib gemäss dem molekularen Ausgangsprofil, einschliesslich der Resistenzmutation gegenüber Crizotinib, wird vorgestellt.

▼ TF

1987MO – Efficacy of lorlatinib after failure of a first-line ROS1 tyrosine kinase inhibitor (ROS1 TKI) in patients (pts) with advanced ROS1-positive non-small cell lung cancer (ROS1+ NSCLC) (IFCT-2003 ALBATROS). Michael Duruisseaux (Lyon, Frankreich), et al.



## Lungenkrebs

## Potenzieller neuer Behandlungsstandard

Sac-TMT ist laut den Studienautoren ein TROP2-ADC, das mit einem neuartigen Linker entwickelt wurde, um die Nutzlast, einen Belotocan-Derivat-Topoisomerase-I-Inhibitor, zu konjugieren. Sac-TMT zeigte gegenüber Docetaxel signifikante Überlebensvorteile bei EGFRm-NSCLC nach Versagen von EGFR-TKI und platinbasierter Chemotherapie (Fang et al., BMJ 2025). Hier berichten die Autoren erstmals über die endgültige PFS-Analyse und die vorab geplanten Ergebnisse der Zwischenanalyse zur OS aus der Phase-3-Studie OptiTROP-Lung04 (NCT05870319).

## Studiendesign

- Die Patienten (pts) wurden randomisiert (1:1) einer Monotherapie mit Sac-TMT (5 mg/kg alle zwei Wochen) oder einer Chemotherapie (Pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> + Carboplatin AUC 5 oder Cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup> alle drei Wochen für vier Zyklen, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed) zugewiesen.
- Der primäre Endpunkt war das PFS, das von einem verblindeten unabhängigen Überprüfungsausschuss (BIRC) bewertet wurde, wobei das OS als wichtiger sekundärer Endpunkt hierarchisch getestet wurde.

## Behandlungsergebnisse

- Insgesamt 376 Patienten (medianes Alter 59.5 Jahre; 39.6 % männlich; 79.3 % ECOG PS 1; 94.7 % zuvor mit EGFR-TKI der 3. Generation behandelt) wurden randomisiert der Sac-TMT-Gruppe (n=188) oder der Chemotherapie-Gruppe (n=188) zugewiesen.
- Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18.9 Monaten blieben 21.3 %

der Patienten (Sac-TMT) gegenüber 1.6 % (Chemotherapie) in der Behandlung.

- Sac-TMT zeigte im Vergleich zur Chemotherapie hochgradig statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen hinsichtlich PFS und OS.

## Verträglichkeit

- TRAEs des Grades  $\geq 3$  traten bei 49.5 % bzw. 52.2 % und TRSAEs bei 7.4 % bzw. 17.0 % der Patienten in der Sac-TMT- bzw. Chemotherapie-Gruppe auf.
- In keiner der beiden Gruppen traten medikamentenbedingte interstitielle Lungenerkrankungen/Pneumonitiden auf.

## Fazit

Sac-TMT ist das erste TROP2-ADC, das die PFS und OS gegenüber einer platinbasierten Chemotherapie signifikant verbessert und bei EGFR-TKI-resistentem NSCLC eine akzeptable Sicherheit aufweist, wodurch es sich laut den Studienautoren als potenzieller neuer Behandlungsstandard für diese Population positioniert.

▼ TF

Li Zhang (Guangzhou, China), et al.  
LBA5 - Sacituzumab tirumotocan (Sac-TMT) vs platinum-based chemotherapy in EGFR-mutated (EGFRm) non-small cell lung cancer (NSCLC) following progression on EGFR-TKIs: results from the randomized, multi-center phase 3 OptiTROP-Lung04 study

## Lungenkrebs

## Erstlinienbehandlung mit Ivonescimab-Chemotherapie – ein neuer Behandlungsstandard

Ivonescimab verbesserte die PFS gegenüber Pembrolizumab als Erstlinientherapie bei fortgeschrittenem NSCLC mit PD-L1 TPS  $\geq 1\%$  signifikant. In HARMONI-6 verglichen die Autoren Ivonescimab plus Chemotherapie mit Tislelizumab plus Chemotherapie bei Plattenepithelkarzinomen des NSCLC unabhängig von der PD-L1-Expression (NCT05840016).

## Studiendesign

- Geeignete Patienten mit unbehandeltem Plattenepithelkarzinom im Stadium IIIB-IV wurden randomisiert (1:1) entweder ivonescimab 20 mg/kg alle 3 Wochen oder tislelizumab 200 mg alle 3 Wochen plus Paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) und Carboplatin (AUC 5) für 4 Zyklen, gefolgt von einer Monotherapie mit Ivonescimab oder Tislelizumab als Erhaltungsbehandlung.
- Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIB/IIIC vs. IV) und PD-L1-TPS ( $\geq 1\%$  vs. <1 %).

## Baseline

- 532 Patienten wurden randomisiert: 266 in jede Gruppe. Zu Beginn der Studie hatten 63.2 % der Patienten zentrale Tumoren, 8.8 % hatten eine Tumorkavitation und 17.5 % hatten eine Einlagerung in grosse Blutgefäße.
- Die Ausgangsmerkmale waren zwischen den beiden Armen gut ausgeglichen.

## Behandlungsergebnisse

- Die Kombination aus Ivonescimab und Chemotherapie zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS im

Vergleich zu Tislelizumab und Chemotherapie (HR 0.60, 95 % CI 0.46–0.78; p < 0.0001).

- Das mediane PFS beträgt 11.1 Monate für die Ivonescimab-Gruppe und 6.9 Monate für die Tislelizumab-Gruppe, wie vom IRRC bewertet.
- In allen wichtigen Untergruppen wurde ein konsistenter Nutzen beobachtet.
- Bei Patienten mit einem PD-L1-TPS < 1 % betrug das mediane PFS 9.9 gegenüber 5.7 Monaten mit einem HR von 0.55 (95 % CI 0.37–0.82);
- Bei Patienten mit einem PD-L1-TPS von  $\geq 1\%$  betrug das mediane PFS 12.6 gegenüber 8.6 Monaten mit einer HR von 0.66 (95 % CI 0.46–0.95).

## Verträglichkeit

- Sicherheitsanalysen ergaben behandlungsbedingte SAE bei 32.3 % gegenüber 30.2 % und hämorrhagische Ereignisse des Grades  $\geq 3$  traten bei 1.9 % gegenüber 0.8 % in der Ivonescimab- bzw. Tislelizumab-Gruppe auf.

## Fazit

Die Ergebnisse dieser Phase-III-Studie deuten darauf laut den Studienautoren hin, dass die Erstlinienbehandlung mit Ivonescimab-Chemotherapie ein neuer Behandlungsstandard für fortgeschrittenes/metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Nicht-Kleinzellkarzinoms sein könnte.

▼ TF

Shun Lu (Shanghai, China), et al.  
LBA4 - Title: Phase III Study of Ivonescimab plus chemotherapy versus Tislelizumab plus chemotherapy as First-line Treatment for advanced squamous non-small cell lung cancer (HARMONI-6)

## Lungenkrebs

## Alectinib als adjuvante Standardtherapie für Patienten mit reseziertem ALK+ NSCLC bestätigt

Alectinib, ein wirksamer oraler ALK-Tyrosinkinase-Inhibitor mit Wirksamkeit im Zentralnervensystem (ZNS), ist laut den Studienautoren die Standardtherapie für Patienten mit reseziertem ALK-positivem NSCLC im Stadium IB–IIIA. Bei der Primäranalyse der randomisierten, offenen Phase-III-Studie ALINA (NCT03456076) zeigte sich ein signifikanter Vorteil hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens (DFS) unter Alectinib im Vergleich zur Chemotherapie (Hazard Ratio [HR]: 0.24; 95 % CI 0.13–0.43; p < 0.001). Die Autoren präsentieren aktualisierte Daten für ALINA mit einer zusätzlichen Nachbeobachtungszeit von 20 Monaten.

## Studiendesign

Teilnahmeberechtigt waren Patienten  $\geq 18$  Jahre mit vollständig reseziertem ALK+ NSCLC im Stadium IB–IIIA (gemäß UICC/AJCC 7. Auflage).

- Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder oral Alectinib (600 mg) zweimal täglich über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten oder eine platinbasierte Chemotherapie über vier Zyklen à 21 Tagen.
- Die Stratifizierung erfolgte nach Stadium (IB vs. II vs. IIIA) und ethnischer Zugehörigkeit (asiatisch vs. nicht-asiatisch).

## Behandlungsergebnisse

- Zum Zeitpunkt der Datenerfassung zur Wirksamkeit (8. Dezember 2024) betrug die mediane Nachbeobachtungszeit in der ITT-Population 47 bzw. 48 Monate unter Alectinib bzw. Chemotherapie.

- Ein anhaltender, klinisch signifikanter DFS-Vorteil wurde mit Alectinib im Vergleich zu Chemotherapie sowohl in der Population im Stadium II–IIIA (HR 0.36; 95 % CI: 0.23–0.56) als auch in der ITT-Population (HR 0.35; 95 % CI: 0.23–0.54) beobachtet.
- Ein klinisch signifikanter CNS-DFS-Vorteil blieb in der ITT-Population bestehen (HR 0.37; 95 % CI 0.19–0.74);
- die OS-Daten sind noch nicht ausgereift.
- Alle Patienten hatten die Behandlung zum Zeitpunkt des Sicherheits-Cutoffs (19. Oktober 2023) abgeschlossen; die Sicherheitsdaten stimmten weitgehend mit der primären Analyse überein, ohne dass neue Sicherheitssignale auftraten.

## Fazit

Nach einer Nachbeobachtungszeit von  $\geq 3$  Jahren zeigte Alectinib laut den Studienautoren weiterhin einen klinisch bedeutsamen DFS-Vorteil, und die Sicherheitsdaten stehen weiterhin im Einklang mit dem gut etablierten, beherrschbaren Profil, was gemäß den Autoren Alectinib als adjuvante Standardtherapie für Patienten mit reseziertem ALK+ NSCLC bestätigt.

▼ TF

Rafal Dziedziszko (Danzig, Polen), et al.  
1787MO - Updated results from the phase III ALINA study of adjuvant alectinib vs chemotherapy (chemo) in patients (pts) with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC)





# Find **MET**ex14 skipping. Think **TEPMETKO**<sup>®</sup><sup>1,2</sup>



**TEPMETKO**<sup>®</sup>  
tepotinib

**The only once-daily targeted therapy  
for metastatic NSCLC with *MET*ex14  
skipping mutation<sup>\*2,3</sup>**

\*The efficacy and safety of Tepmetko<sup>®</sup> have not been studied in patients with other oncogenic driver mutations, including EGFR or ALK tumour aberrations<sup>2</sup>

- **Consistent, rapid and durable** responses in all patient subgroups<sup>5,6</sup>
- Recommended **as first-line therapy** by **NCCN guidelines** for metastatic NSCLC patients with *MET*ex14 skipping mutation<sup>7</sup>
- Simple **once-daily** dosing<sup>2</sup>
- Only **one dosage strength**: suitable for adverse event-related down-dosing<sup>2</sup>

mNSCLC = metastatic non-small cell lung cancer; *MET*ex14 = mesenchymal-epithelial transition exon 14. **1.** Hendriks LE et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023;S0923-7534(22)04781-0. **2.** Tepmetko SmPC www.swissmedicinfo.ch, current status **3.** 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 online 05/23. **4.** www.spezialitaetenliste.ch, accessed online 05/23. **5.** Paik et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. N Engl J Med 2020;383:931-943 **6.** Le X et al. Tepotinib Efficacy and Safety in Patients with MET Exon 14 Skipping NSCLC: Outcomes in Patient Subgroups from the VISION Study with Relevance for Clinical Practice. Clin Cancer Res. 2022;28(6):1117-1126. **7.** National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 3.2023) accessed online 05/23, [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf). References are available on request.

**Tepmetko<sup>®</sup> (225 mg Tepotinib)**, selective, reversible, Type I adenosine triphosphate (ATP)-competitive small molecule inhibitor of MET).

**I:** treatment of metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) harbouring a *MET* tyrosine kinase receptor exon 14 (*MET*ex14) skipping mutation. The efficacy and safety of Tepmetko have not been studied in patients with other oncogenic driver mutations, including EGFR or ALK tumour aberrations. **PO:** 450 mg tepotinib (2 film-coated tablets) taken once daily. Treatment should continue as long as clinical benefit is observed. Guidelines for delaying or discontinuing treatment because of undesirable effects should be followed strictly. **Cl:** Hypersensitivity to tepotinib or to any of the excipients. **W:** Interstitial lung disease, hepatotoxicity, embryo-foetal toxicity, QTc prolongation, increase in creatinine, galactose intolerance. **IA:** Co-administration with other medicinal products may increase or decrease the effect of Tepmetko or that of the combination partner and cause increased ADRs. **UE:** Hypoalbuminaemia, decreased appetite, dyspnoea, pleural effusion, ILD/ILD-like reactions, diarrhoea, nausea, vomiting, increase in amylase, lipase, ALT, ALP, AST or creatinine. Oedema, fatigue, generalised oedema. **P:** Tepmetko 225 mg: 60 film-coated tablets. [A] ▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. For further information, see information for healthcare professionals/patient information for Tepmetko on [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). V01

For further information please contact [info@merck.ch](mailto:info@merck.ch), Tel +41 41 729 2222, [www.merck.ch](http://www.merck.ch), Merck (Schweiz) AG, Chamerstrasse 174, CH-6300 Zug

## Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

# Früher Einsatz von Tepmetko® bei METex14-skipping Mutation

Am diesjährigen ESMO-Kongress vom 17.–21. Oktober 2025 in Berlin, Deutschland, wurden neue Follow-Up Daten der VISION-Studie präsentiert, welche die Wirksamkeit und Sicherheit des oralen MET Tyrosinkinase Inhibitors Tepmetko® (Tepotinib) bei NSCLC-Patient:innen mit METex14-Skipping-Mutation untersucht [1, 2]. Die vorgestellten Ergebnisse zeigen gute Ansprechraten unter Tepmetko® unabhängig klinisch relevanter Untergruppen und Therapielinien, und befürworten den frühen Einsatz von Tepmetko® beim fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit METex14-Skipping-Mutation [1, 2].

Etwa 3–4% der NSCLC-Patient:innen tragen eine METex14-Skipping-Treibermutation, welche durch eine überaktive MET-vermittelte Signalübertragung zu Tumorwachstum führt, und mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist [3]. Seit der Zulassung von MET-Inhibitoren ist die METex14-Skipping-Mutation ein therapeutisch relevanter Biomarker beim metastasierten NSCLC [3, 4]. Das 3-Jahres-Follow-Up der klinischen Studie VISION konnte bereits die Wirksamkeit und Sicherheit des MET-Inhibitors Tepmetko® bei Patient:innen mit METex14-mutiertem metastasierten NSCLC bestätigen und unterstützt so den Einsatz von Tepmetko® in dieser Indikation [5]. Am diesjährigen ESMO-Kongress wurden nun weitere Follow-Up Daten der VISION Studie präsentiert, welche sowohl auf die Therapiesequenz beim METex14-mutierten NSCLC sowie auf klinische relevante Untergruppen eingehen [1, 2].

### Früher Einsatz von Tepmetko® verbessert Outcomes [1]

Die VISION Studie schloss insgesamt 313 Patient:innen mit fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit MET14ex-Skipping-Mutation ein, deren Mutation durch Gewebe- oder Flüssigbiopsie bestätigt wurde. Patient:innen erhielten einmal täglich 500 mg Tepmetko® (450 mg aktive Substanz) und als primärer Endpunkt wurde die objektive Ansprechraten (ORR) gemäss RECIST v1.1 (bewertet durch ein unabhängiges Review-Komitee) verzeichnet [5]. Dr. Santiago Viteri aus Barcelona, Spanien, stellte auf dem ESMO-Kon-

gress Langzeitdaten (Cut-Off: 20. Mai 2024) der VISION-Studie zur Wirksamkeit von Tepmetko® in verschiedenen Therapielinien vor [1]. Insgesamt bekamen 164 der Patient:innen Tepmetko® in der ersten Linie (1L), und 149 in der zweiten oder in späteren Linien (2L+). Patient:innen in der 2L+ hatten zuvor entweder Platin-basierte Chemotherapie allein (ChT; n=104), Immuntherapie allein (IO, n=59) oder beides (IO-ChT, n=22) bekommen. Unter Tepmetko® in der 1L betrug die ORR 57,9%, während sie in 2L+-Patient:innen bei 45,0% lag (Abb. 1). Die durchschnittliche ORR unter vorherigen Therapien betrug 28,9% und wurde unter Wechsel auf Tepmetko® sowohl nach ChT, als auch nach IO-Monotherapie und ChT-IO auf 48,1%, 33,9%, respektive 54,5% verbessert [1].

### Neue Einsichten zu Therapiedauer und Abbrüchen

Neben Wirksamkeitsdaten zu Tepmetko® in verschiedenen Linien stellte Dr. Viteri auch Details zu Behandlungsabbrüchen und der Dauer der Tepmetko® Behandlung vor [1]. Die mediane Behandlungsdauer unter Tepmetko® betrug 7,5 Monate und 19 Patient:innen (6,1%) erhielten Tepmetko® für ≥48 Monate (max. 83 Monate). Insgesamt beendeten 295 Patient:innen (94,2%) die Behandlung und 145 davon begannen eine Folgetherapie. Unter den Folgetherapien zeigte die Re-Challenge mit Tepmetko® (n=7) eine ORR\* von 14,3% im Vergleich zu 7,0% unter jeglicher Folgetherapie (n=145) und 9,2% unter MET-Inhibitoren generell (n=65). Therapiebedingte Nebenwir-

kungen führten bei 104 Patient:innen (33,2%) zu Dosisreduktionen, bei 137 Patient:innen (43,8%) zu Therapieunterbrechungen und bei 49 Patient:innen (15,7%) zu einem endgültigen Therapieabbruch [1].

### Wirkung von Tepmetko® auch in klinisch relevanten Untergruppen [2]

Prof. Frank Giesinger aus Oldenburg, Deutschland, stellte am ESMO-Kongress zudem neue Analysen von verschiedenen Untergruppen aus der VISION Studie vor [2]. Die 313 eingeschlossenen Patient:innen der VISION Studie waren im Median 72 Jahre alt, wobei 41,2% der Patient:innen ein Alter von ≥75 Jahren vorwiesen. Bei Patient:innen ≥75 Jahren betrug die ORR 46,5% mit einer medianen Dauer des Ansprechens (mDOR) von 15,7 Monaten gegenüber einer ORR von 55,4% bzw. mDOR von 19,4 Monaten bei Patient:innen <75 Jahren. Zudem wurde bei 149 Patient:innen (47,6%) eine Vorgeschichte des Rauchens verzeichnet. Diese Patient:innen hatten eine ORR von 56,4% mit einer mDOR von 18,0 Monaten, gegenüber 47,4% und 20,8 Monaten bei Patient:innen ohne Raucheranamnese [2]. Bei 57 Patient:innen (18,2%) mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn betrug die systemische ORR 56,1% mit einer mDOR von 9,0 Monaten gegenüber 50,8% und 19,4 Monaten bei Patient:innen ohne initiale Hirnmetastasen. Bei 208 Patient:innen wurde die MET-Mutation anhand einer Gewebebiopsie (T+) festgestellt, und 178 erhielten eine Flüssigbiopsie (L+). Die ORR und mDOR be-

trugen bei T+ Patient:innen 54,8% und 17,4 Monate, während L+ Patient:innen eine ORR von 51,7% und eine mDOR von 15,2 Monaten aufwiesen [2].

### Fazit

Zusammenfassend zeigte Tepmetko® eine anhaltende Wirksamkeit über ein Follow-Up von ≥3 Jahren bei NSCLC-Patient:innen mit METex14-Skipping-Mutation [1, 2]. Die Wirksamkeit wurde unabhängig von T+/L+-Status, Alter, Raucherstatus oder dem Vorliegen von Hirnmetastasen zu Studienbeginn gezeigt und befindet sich im Einklang mit den zuvor berichteten Ergebnissen der Gesamtpopulation [2, 5]. Die Wirksamkeit von Tepmetko® konnte zudem über mehrere Therapielinien hinweg gezeigt werden, und die Ergebnisse insbesondere in der 1L sprechen für den frühen Einsatz von Tepmetko® in der Therapiesequenz [1].

\* beurteilt durch die/den Prüfärztin/Prüfarzt [1]

### Abkürzungen

ESMO	European Society for Medical Oncology
METex1	mesenchymal-epithelial transition exon 14
RECIST v1.1	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Version 1.1.

Die Kurzfachinformation von TEPMETKO® finden Sie auf Seite 8.

Mit finanzieller Unterstützung der Merck (Schweiz) AG, Chamerstrasse 174, 6300 Zug, Schweiz.

### Literatur

- Viteri S. et al. Treatment (Tx) sequencing of tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping non-small cell lung cancer (NSCLC): Outcomes from ≥3 years follow-up of the VISION study. Poster presented at the ESMO Congress 2025, 17-21 October in Berlin, Germany. Abstract No. 1995.
- Giesinger F. et al. Long-term outcomes with tepotinib for clinically relevant subgroups of patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC in the VISION study: A ≥3-year followup. Poster presented at the ESMO Congress 2025, 17-21 October in Berlin, Germany. Abstract No. 1996.
- Socinski, M.A., N.A. Pennell, and K.D. Davies, MET Exon 14 Skipping Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: An Overview of Biology, Clinical Outcomes, and Testing Considerations. JCO Precis Oncol, 2021. 5: p. 653-663.
- Fachinformation TEPMETKO®. www.swissmedicinfo.ch. Aktueller Stand.
- Mazieres, J., et al., Tepotinib Treatment in Patients With MET Exon 14-Skipping Non-Small Cell Lung Cancer: Long-term Follow-up of the VISION Phase 2 Nonrandomized Clinical Trial. JAMA Oncol, 2023. 9(9): p. 1260-1266.

Die Referenzen sind auf Anfrage erhältlich.

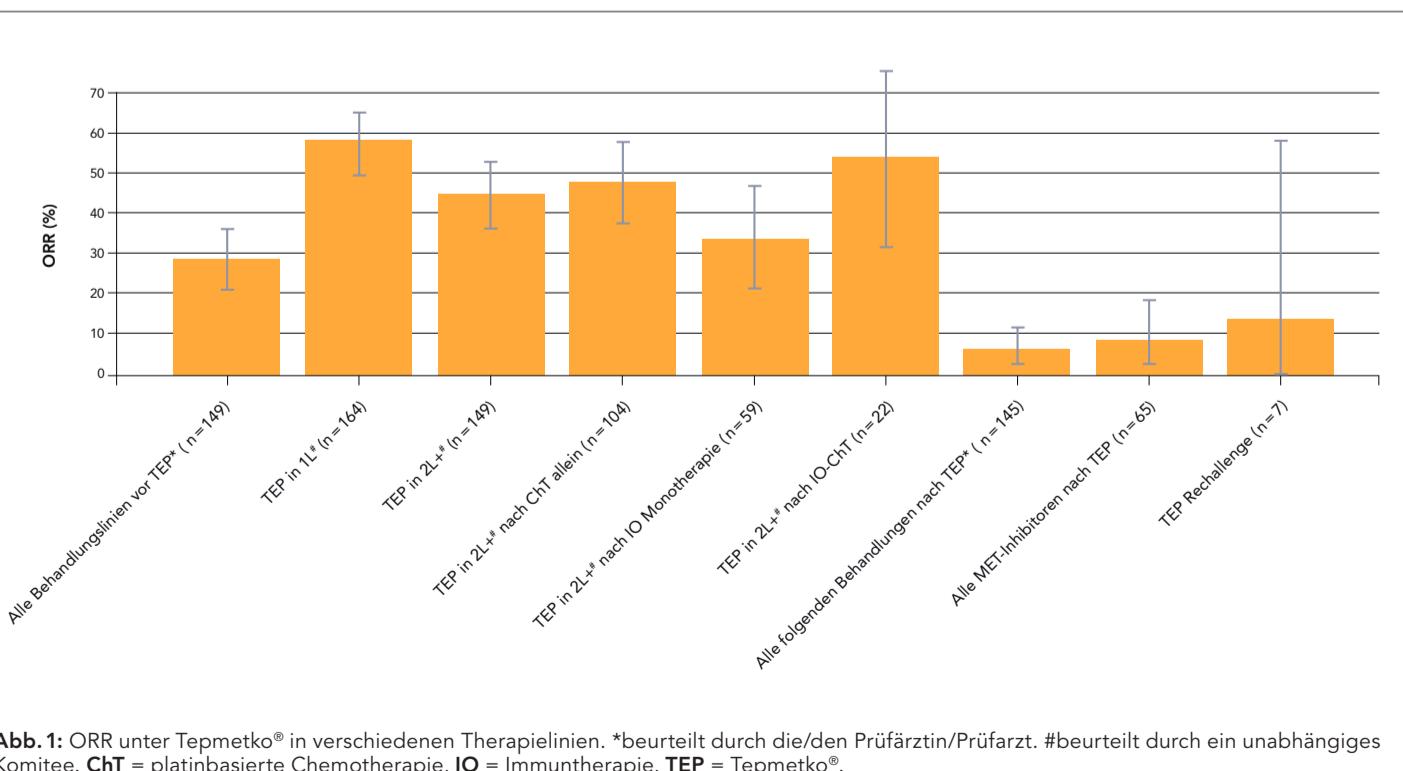


Abb. 1: ORR unter Tepmetko® in verschiedenen Therapielinien. \*beurteilt durch die/den Prüfärztin/Prüfarzt. #beurteilt durch ein unabhängiges Komitee. ChT = platinbasierte Chemotherapie, IO = Immuntherapie, TEP = Tepmetko®.

## Urogenitale Tumoren

### Zugabe von ENZA zu ADT und RT hat bei Hochrisiko-L/LAPC nur begrenzte Auswirkungen auf das metastasenfreie Überleben

Die Autoren haben die Auswirkungen der Zugabe von Enzalutamid (ENZA) zur standardmässigen adjuvanten ADT mit Strahlentherapie (RT) bei hochriskantem, lokalisiertem oder lokal fortgeschrittenem Prostatakrebs (L/LAPC) untersucht.

#### Studiendesign

- Die Teilnehmer (pts), die eine 24-monatige ADT und RT für hochriskante L/LAPC erhielten, wurden randomisiert und erhielten entweder 24 Monate lang täglich 160 mg ENZA oder 6 Monate lang ein nichtsteroidales Antiandrogen (NSAA), wobei eine Stratifizierung anhand von 7 klinisch-pathologischen Faktoren vorgenommen wurde.
- Der primäre Endpunkt war das metastasenfreie Überleben (MFS) bei konventioneller Bildgebung (ICCECaP).

- Sekundäre Endpunkte waren das OS, das PC-spezifische Überleben (PCSS), das PSA-progressionsfreie Überleben (PSA-PFS), das klinische PFS und unerwünschte Ereignisse (AE).

#### Behandlungsergebnisse

- Die Autoren haben von März 2014 bis Juni 2018 802 Patienten aufgenommen: medianes Alter 71 Jahre; 89 % Gleason 8–10; 47 % T3–4; 35 % PSA  $\geq$  20; und 11 % N1.
- Während einer medianen Nachbeobachtungszeit von 92 Monaten traten 207 MFS-Ereignisse auf.
- ENZA und NSAA hatten ähnliche Auswirkungen auf MFS, OS und PCSS;
- ENZA hatte grössere Auswirkungen auf PSA-PFS und klinisches PFS.
- Die Auswirkungen von ENZA auf MFS waren in 2 der 5 vorab festgelegten Unter-

gruppen von Interesse grösser: klinisches N1 (i-p=0.04) und geplante Becken-RT (i-p<0.001), jedoch nicht in der sehr hohen Risikogruppe (cN1 oder Gradgruppe (GG) 5 oder GG 4 mit cT2b-4 oder PSA  $>20$  ng/ml), Alter  $<70$  oder nach Region.

#### Verträglichkeit

- Die für die meisten Patienten (ENZA vs. NSAA) gemeldeten unerwünschten Ereignisse waren Müdigkeit (353 vs. 321), Hitzezwallungen (315 vs. 281) und häufiges Wasserlassen (309 vs. 303).
- Unerwünschte Ereignisse des Grades 3–5 traten bei 185 Patienten in jeder Gruppe auf.

#### Fazit

Die Zugabe von ENZA zu ADT und RT hatte während der 8-jährigen Nachbeobach-

tungszeit bei Hochrisiko-L/LAPC laut den Studienautoren nur begrenzte Auswirkungen auf die MFS. Die Auswirkungen auf die MFS waren bei Patienten mit positiven Beckenlymphknoten in der konventionellen Bildgebung und bei Patienten mit geplanter Becken-RT grösser.

▼TF

LBA86 - Randomised phase 3 trial of androgen deprivation therapy (ADT) with radiation therapy with or without enzalutamide for high risk, clinically localised prostate cancer: ENZARAD (ANZUP 1303). Paul L. Nguyen (Boston, Vereinigte Staaten von Amerika), et al

## Urogenitale Tumoren

### Überlebensvorteil bestätigt die MFS-Ergebnisse und untermauert Enza + ADT als Standardtherapie für Patienten mit hrBCR

Die Phase-3-Studie EMBARK (NCT02319837) zeigte laut den Studienautoren signifikante Verbesserungen beim metastasenfreien Überleben (MFS) und sekundären Wirksamkeitsendpunkten mit Enzalutamid plus Leuprolid (Enza-Kombination) und Enzalutamid-Monotherapie (Enza-Mono) im Vergleich zu Leuprolid allein ADT.

Diese Analyse präsentierte die endgültigen Daten zur Gesamtüberlebenszeit (OS) und andere sekundäre Wirksamkeitsergebnisse aus EMBARK.

#### Studiendesign

- Patienten (pts) mit hochriskantem biochemisch rezidivierendem Prostatakrebs (hrBCR), definiert als eine Verdopplungszeit des prostataspezifischen Antigens (PSA) von  $\leq 9$  Monaten, wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder Enza + ADT, ADT oder Enza-Mono.
- Der primäre Endpunkt war das MFS für Enza + ADT im Vergleich zu ADT.
- Das OS, die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache, war ein alpha-geschützter (endgültig angepasster 2-seitiger Alpha-Wert von 0.0499) wichtiger sekundärer Endpunkt.

- Weitere sekundäre Endpunkte waren die MFS für Enza Mono im Vergleich zu ADT, die Zeit bis zur PSA-Progression, die Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie und die Zeit bis zum ersten symptomatischen Skelett-Ereignis (SSE).
- Das progressionsfreie Überleben bei der ersten Folgebehandlung (PFS2) war ein explorativer Endpunkt.
- Die Überlebensdaten wurden alle 12 Wochen bis zur endgültigen OS-Analyse erhoben, die nach 271 Ereignissen geplant war.
- Zum endgültigen Datenstichtag (27. Mai 2025) wurde das OS zwischen den Behandlungsgruppen mit einem 2-seitigen stratifizierten Log-Rank-Test verglichen. Die Hazard Ratios (HRs) wurden durch stratifizierte Cox-Modelle geschätzt. Patienten ohne OS-Ereignis wurden beim letzten Kontakt zensiert.

#### Behandlungsergebnisse

- Enza + ADT reduzierte das Sterberisiko um 40.3 % gegenüber ADT (HR 0.597; 95 % CI 0.444–0.804; P=0.0006).
- Enza mono reduzierte das Sterberisiko um 17.0 % gegenüber ADT, was jedoch keine statistische Signifikanz

erreichte (HR 0.830; 95 % CI 0.630–1.095; P=0.1867).

- Sowohl Enza + ADT als auch Enza Mono verlängerten signifikant die Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie, die Zeit bis zum ersten SSE und das PFS2.
- Die Sicherheitsergebnisse stimmten mit früheren Veröffentlichungen überein.

#### Fazit

Enza + ADT reduzierte das Sterberisiko im Vergleich zu ADT um über 40 %. Dieser laut den Studienautoren beispiellose Überlebensvorteil bestätigt die MFS-Ergebnisse und untermauert Enza + ADT als Standardtherapie für Patienten mit hrBCR.

▼TF

LBA87 - EMBARK: Overall survival with enzalutamide in biochemically recurrent prostate cancer. Stephen Freedland (Los Angeles, Vereinigte Staaten von Amerika), et al.



# Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Richard Cathomas, Graubünden

## Was war Ihr persönlicher «ESMO-Moment» – eine Begegnung, ein Zitat, ein Vortrag den Sie nicht vergessen werden?

Aus uro-onkologischer Sicht war sicherlich die Präsentation der Studie EV303/Keynote 905 der absolute Höhepunkt. In einer Population von älteren PatientInnen mit muskelinvasivem Blasenkarzinom konnte eine lokale Komplettremissionsrate von 63 % nach nur 3 Zyklen Enfortumab/Pembrolizumab erzielt werden (und ausgeprägter OS Benefit). Dies öffnet das Tor zur blasenerhaltenden Behandlung und bedeutet auch, dass heute niemand mehr direkt eine Lokaltherapie der Blase ohne vorgängige Systemtherapie erhalten sollte.



## Welche Resultate waren für Ihre tägliche Praxis potenziell practice changing?

Neben der erwähnten Keynote 905 Studie denke ich, dass auch die ARASAFE einen Einfluss auf die klinische Praxis in der Uro-Onkologie hat. Diese deutsche randomisierte Studie prüfte beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom mit hohem Tumorload und Indikation für Triplet-Therapie (ADT + Darolutamid + Doce-taxel) zwei unterschiedliche Docetaxeldosierungen. Dabei zeigte sich eine deutlich verbesserte Toleranz für Docetaxel 50mg/m<sup>2</sup> alle 2 Wochen gegenüber der üblichen Dosierung von 75/m<sup>2</sup> alle 3 Wochen. Noch fehlen einige Daten bezüglich äquivalenter Wirksamkeit aber das PSA Ansprechen war vergleichbar. Für Patienten bei denen man Bedenken bezüglich Docetaxel Verträglichkeit hat erscheint dieses angepasste Schema als mögliche Alternative.

## Gab es überraschende Erkenntnisse–positiv oder negativ?

Aus meiner Sicht eher überraschend war, dass die ENZARAD Studie ein negatives Resultat berichtete. Dabei erfolgte die Zugabe von Enzalutamid während 2 Jahren zusätzlich zur lokalen Radiotherapie + ADT bei lokalisiertem high risk Prostatakarzinom. Im Unterschied zur STAMPEDE Studie (MFS und OS Benefit mit Abirateron) wurden offenbar viele Patienten mit nicht so hohem Metastasierungsrisiko eingeschlossen. Bei Vorliegen von pelvinen LK Metastasen ist die Zugabe von Enzalutamid mit einem signifikaten Vorteil beim metastasenfreien Überleben vergesellschaftet. Die PSMAAddition Studie prüfte die Zugabe der Radioligandentherapie LuPSMA beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom. Im Vergleich zu alleiniger Behandlung mit ADT + ARPI konnte zwar ein verbessertes rPFS erzielt werden. Jedoch zeigte sich relativ früh ein gewisser Verlust von Lebensqualität trotz der eigentlich guten Toleranz von LuPSMA. Dies war für mich eher überraschend und stellt zumindest im geprüften Setting (6 Zyklen LuPSMA) die Wertigkeit dieser Behandlung in Frage.

## Welche Fortschritte sehen Sie im adjuvanten/neoadjuvanten Bereich?

Beim Blasenkarzinom wurden in kurzer Zeit gleich mehrere Studien mit deutlicher Verbesserung von EFS und OS präsentiert. Hier sind noch weitere Fortschritte zu erwarten und in dieser Erkrankung können in naher Zukunft die grössten Veränderungen und Fortschritte erwartet werden.

## Gab es in Ihrem Fachgebiet spannende Entwicklungen zu Biomarkern oder molekularen Subgruppen?

Beim Blasenkarzinom rückt Her2 als guter Biomarker immer mehr in den Vordergrund. Nachdem mehrere Studien mit herkömmlichen Her2-gerichteten Medikamenten negativ ausgefallen waren konnten kürzlich verschiedene Studien mit ADC gegen Her2 erstaunliche Resultate erzielen. Am ESMO wurde eine chinesische Phase 3 Studie mit dem ADC Disitamab vedotin in Kombination mit Toripalimab vorgestellt: diese konnte einen eindrücklichen OS Benefit in der Erstlinientherapie bei Her2 positivem Urothelkarzinom nachweisen (ab Her2 1+). Sicherlich sind hier noch viele weitere Fortschritte zu erwarten und die immunhistochemische Her2 Bestimmung muss meines Erachtens beim Urothelkarzinom routinemässig vorgenommen werden.

## Wie beurteilen Sie die Bedeutung von Liquid Biopsies/ctDNA nach dem ESMO 2025?

Beim Blasenkarzinom wurde die Studie IMvigor 011 an der Presidential session gezeigt und auch im NEJM publiziert. Leider helfen die Resultate der Studie im klinischen Alltag nicht wirklich weiter: es verbleibt unklar, wie man postoperativ am besten vorgeht sowohl bei ctDNA Positivität wie auch Negativität. Daher ist die Bestimmung von ctDNA beim Blasenkarzinom nach wie vor ausserhalb von Studien nicht hilfreich.

## Welche Schweizer Beiträge (Studien, Poster, Vorträge) sind Ihnen aufgefallen?

Alexandros Papachristofilou durfte in einer oral session das update der SAKK 01/10 Studie vorstellen. Mittlerweile beträgt das mediane Follow up bei Patienten mit Seminom im Stadium II und Therapie mit Einmal-dosis Carboplatin gefolgt von involved node Radiotherapy 8.1 Jahre. Erfreulicherweise wurden seit der primären Analyse 2021 keine weiteren Rezidive verzeichnet und es sind auch keine Spättoxizitäten aufgetreten. Das progressionsfreie Überleben beträgt nach 10 Jahren 93 % und das seminomspezifische Überleben 100 %. Diese Therapieoption stellt eine neue Standardbehandlung dar und wurde auch in die NCCN guidelines aufgenommen.

## Wie übertragbar sind die am ESMO präsentierten Daten Ihrer Einschätzung nach auf den Schweizer Versorgungsaltag?

Grundsätzlich sind viele Resultate sehr gut übertragbar. Wie üblich stellt sich das Problem der Implementation von molekularen Resultaten sowie von Studien in denen schwierig zugängliche Substanzen (z.B. nur in China erhältlich) verwendet werden. Und die Anzahl solcher Studien ist im Moment stark steigend was den Impact mindert.

▼ Eleonore E. Droux

## Blasenkrebs

### Das ctDNA-gesteuerte adjuvante Atezo zeigte im Vergleich zu Placebo statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen der DFS und OS

Die serielle Überwachung der ctDNA-basierten molekularen Resterkrankung nach radikaler Zystektomie bei Patienten (pts) mit hochriskantem muskelinvasivem Blasenkrebs ist vielversprechend, um Patienten, die eine adjuvante Therapie benötigen, von denen zu unterscheiden, die sicher auf eine Behandlung verzichten können. Die Autoren berichten über die primäre Analyse der globalen, randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studie IMvigor011 (NCT04660344), in der ctDNA-gesteuertes Atezolizumab (Atezo) im Vergleich zu Placebo in diesem Setting untersucht wurde.

#### Studiendesign

Pts mit muskelinvasivem Blasenkrebs und ohne radiologischen Nachweis einer Erkrankung wurden innerhalb von 6 bis 24 Wochen nach der Zystektomie in die Über-

wachung aufgenommen und bis zu 1 Jahr nach der Operation einer seriellen ctDNA-Überwachung unterzogen.

Geeignete Pts, die ctDNA+ getestet wurden, wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten entweder 1680 mg Atezo oder Placebo alle 4 Wochen über 12 Zyklen oder bis zu 1 Jahr.

#### Behandlungsergebnisse

Insgesamt wurden 761 Patienten in die Überwachung aufgenommen. 250 geeignete Patienten, die ctDNA+ getestet wurden, wurden randomisiert (Atezo, n=167; Placebo, n=83).

► Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 16.1 Monaten zeigten die Patienten in der Atezo-Gruppe statistisch signifikante Verbesserungen hinsichtlich

des DFS (HR, 0.64; 95 % Kl: 0.47, 0.87; P=0.0047) und des OS (HR, 0.59; 95 % Kl: 0.39, 0.90; P=0.0131) im Vergleich zu den Patienten in der Placebo-Gruppe.

#### Verträglichkeit

- 28.5 % der Patienten, die Atezo erhielten (n=165), gegenüber 21.7 % der Patienten, die Placebo erhielten (n=83), hatten unerwünschte Ereignisse des Grades 3/4 (behandlungsbedingt, 7.3 % gegenüber 3.6 %); 3.0 % vs. 2.4 % hatten tödliche unerwünschte Ereignisse (behandlungsbedingt, 1.8 % vs. 0 %).
- Bei 357 Patienten, die anhaltend ctDNA--negativ getestet wurden, betrug die DFS-Rate am Ende der einjährigen Beobachtungszeit 95.4 % und nach zwei Jahren 88.4 %.

#### Fazit

Das ctDNA-gesteuerte adjuvante Atezo zeigte im Vergleich zu Placebo laut den Studienautoren statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen der DFS und OS. Das Sicherheitsprofil von Atezo war verträglich, ohne neue Befunde. Patienten, die anhaltend ctDNA- getestet wurden, hatten ein geringes Rezidivrisiko.

▼ TF

Thomas B. Powles (London, Vereinigtes Königreich), et al. LBA8 - IMvigor011: a Phase 3 trial of circulating tumour (ct)DNA-guided adjuvant atezolizumab vs placebo in muscle-invasive bladder cancer

# XTANDI™ – Mehr Leben<sup>1,2</sup>

## EMBARK Studie<sup>1,3</sup>

**XTANDI + ADT führt zu einer signifikanten  
Reduktion des Sterberisikos von  
40% (HR: 0.60; 95%-KI, 0.44-0.80, p<0.001)  
bei Patienten mit nmHSPC  
und Hochrisiko-BCR<sup>★1,3</sup>**

## ARCHES Studie<sup>2,4</sup>



**Mit XTANDI + ADT, sind 2 von 3  
Patienten mit mHSPC nach  
5 Jahren noch am Leben**

(HR: 0.70; 95%-KI, 0.58-0.85, p<0.001<sup>#</sup>)

### Zugelassen für das nmHSPC Hochrisiko-BCR\*, mHSPC, nmCRPC und mCRPC<sup>5</sup>

\* Hochrisiko-BCR nach Primärtherapie

# p-Wert ist nominal

Abkürzungen: ADT=Androgendeprivationstherapie; BCR=biochemisches Rezidiv; HR=Hazard Ratio; HSPC=hormonsensitives Prostatakarzinom; KI=Konfidenzintervall; mCRPC=metastasiertes kastrationsresistenter Prostatakarzinom; mHSPC=metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom; nmCRPC=nicht metastasiertes kastrationsresistenter Prostatakarzinom; nmHSPC=nicht metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom.

#### Gekürzte Fachinformation von XTANDI™ Filmtabletten

**Z:** Gelbe runde Filmtabletten zu 40 mg Enzalutamid. **I:** 1. In Kombination mit LHRH-Agonisten zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht-metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (nmHSPC) und biochemischem Rezidiv (BCR), die ein hohes Risiko der Metastasierung haben (PSA-DT ≤ 9 Monate) und nicht für eine Salvage-Bestrahlung in Frage kommen. 2. In Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie (ADT) zur Behandlung von Männern mit metastasiertem hormonsensitivem Prostatakarzinom (mHSPC). 3. In Kombination mit LHRH-Agonisten zur Behandlung von Männern mit nicht metastasiertem kastrationsresistenter Prostatakarzinom (CRPC), bei denen ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen besteht (insbesondere PSADT ≤ 10 Monate). 4. In Kombination mit LHRH-Agonisten zur Behandlung von Männern mit metastasiertem CRPC mit asymptomatischem oder mild symptomatischem Verlauf nach Versagen der ADT, und bei denen eine Chemotherapie noch nicht klinisch indiziert ist. 5. In Kombination mit LHRH-Agonisten zur Behandlung von Männern mit metastasierendem CRPC bei Progression unter oder nach Docetaxel Therapie. **D/A:** 160 mg (vier Filmtabellen zu 40 mg) als orale, tägliche Einmaldosis. **KI:** Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. Bei Frauen die schwanger sind oder schwanger werden können. **IA:** Starke Inhibitoren von CYP2C8 sollten vermieden oder mit Vorsicht angewendet werden. Bei gleichzeitiger Verwendung von XTANDI mit Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, die Substrate von CYP3A4, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, UGT1A1, P-gp, oder MRP2 sind, ist Vorsicht geboten. **UW:** Sehr häufig (≥1/10): Infektionen, Hitzewallungen, Hypertonie, Frakturen, Ermüdung, Asthenie, Synkopen (Stürze). Häufig (≥1/100, <1/10): Angst, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Cauda equina Syndrom, Schwindel, Amnesie, Aufmerksamkeitsverminderung, Gedächtnisstörungen, Dysgeusie, Restless-Legs-Syndrom, kognitive Störungen, Ischämische Herzkrankheit, Diarrhöe, trockene Haut, Juckreiz, Hämaturie, Gynäkomastie. **P:** XTANDI 40 mg Filmtabellen: Faltschachteln zu 112 Tabletten. **Abgabekategorie B.**  
Weitere Informationen entnehmen Sie der publizierten vollständigen Fachinformation unter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).

**Referenzen:** 1. Shore et al. N Eng J Med 2025; DOI:10.1056/NEJMoa2510310. 2. Armstrong AJ et al. ARCHES: 5-Year Follow-up Overall Survival (OS) Analysis of Enzalutamide (ENZA) plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) in Patients (Pts) with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). Presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2025 Annual Meeting, Chicago. Abstract Number 5005. 3. Freedland SJ et al. Improved outcomes with enzalutamide in biochemically recurrent prostate cancer. N Engl J Med. 2023;389:1453-1465. 4. Armstrong AJ et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2022 May 20;40(15):1616-1622. 5. XTANDI™ Fachinformation, [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch) (Stand September 2025). | Die referenzierten Daten, resp. Publikationen werden auf Anfrage zur Verfügung gestellt.

# Gesamtüberlebensdaten bei Patienten mit nmHSPC und Hochrisiko-BCR

Patienten mit nicht-metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakrebs (nmHSPC) mit einem Hochrisiko-biochemischen Rezidiv (hrBCR) haben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Fortschreiten der Erkrankung. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Enzalutamid (XTANDIT™) plus Androgen-deprivationstherapie (ADT) oder Enzalutamid-Monotherapie\* im Vergleich zur ADT allein wurden in der Phase-3-Studie EMBARK untersucht und die Ergebnisse der primären Analyse 2023 im New England Journal of Medicine publiziert (1).

Bei Patienten mit nmHSPC mit einem Hochrisiko-biochemischen Rezidiv war Enzalutamid plus Leuprolid (Enza + ADT) hinsichtlich des metastasenfreien Überlebens (MFS) gegenüber ADT allein statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen mit einer Risikoreduktion für Metastasenbildung von 58 % (HR=0.42; 95 % KI, 0.30–0.61; p<0.001). Das Sicherheitsprofil von Enzalutamid entsprach dem in früheren klinischen Studien gezeigten, ohne dass eine nachteilige Auswirkung auf die Lebensqualität erkennbar war (1).

Am ESMO Kongress in Berlin vom 17–21. Oktober 2025 wurden die aktualisierten Daten der EMBARK Studie vorgestellt (2). Insgesamt reduzierte Enza + ADT das Sterberisiko im Vergleich zu ADT um über 40 % (HR=0.60; 95 % KI, 0.44–0.80; p<0.001). Dieser laut den Studienautoren bemerkenswerten Überlebensvorteil bestätigt die MFS-Ergebnisse und untermauert Enza + ADT als Standardtherapie für Patienten mit nmHSPC und hrBCR (2).

## Klinischer Hintergrund des biochemischen Rezidivs beim Prostatakrebs

Trotz einer definitiven Primärtherapie beim nmHSPC kommt es bei etwa 20 bis 50 % der Patienten innerhalb von zehn Jahren zu einem biochemischen Rezidiv (3–5). Dieses äussert sich typischerweise durch einen erneuten Anstieg des prostataspezifischen Antigens (PSA), einem wichtigen Marker für die Krankheitsaktivität. Ein solcher PSA-Anstieg ist klinisch bedeutsam, da er häufig der erste Hinweis auf eine erneute Tumoraktivität ist und mit einem erhöhten Risiko für eine Krankheitsprogression einhergeht (3–6).

## Risikostratifizierung und Prognose durch PSA-Verdopplungszeit

Das therapeutische Vorgehen von Patienten mit nmHSPC mit biochemischem Rezidiv basiert meist auf einer Risikostratifizierung (7,8). Patienten mit einer PSA-Verdopplungszeit (PSA-DT) von weniger als neun Monaten gelten als besonders gefährdet für ein rasches Fortschreiten der Erkrankung und haben eine erhöhte Mortalitätsrate (3,9,10).

## Gesamtüberlebensdaten von Enzalutamide beim mHSPC

Ergebnisse aus prospektiven, klinischen Phase-3-Studien zeigen, dass eine intensivierte Behandlung mit Androgenrezeptor-Signalweg Inhibitoren (ARPIs) – wie Enzalutamid – im Vergleich zur alleinigen ADT das radiographische progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben verlängern, die Entwicklung eines kastrationsresistenten Prostatakarzinoms hinauszögern und die Lebensqualität bei Patienten mit metastasiertem, hormonsensitivem Prostatakrebs erhalten (11–14).

## EMBARK Studiendesign und Ergebnisse von 2023 sowie aktualisierte Daten 2025

### Studiendesign (1,2)

- Patienten mit nmHSPC mit biochemischem Rezidiv, die ein hohes Risiko der Metastasierung haben – definiert als eine Verdopplungszeit des PSA von  $\leq 9$  Monaten. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder Enzalutamid plus ADT (Enza + ADT Arm), Leuprolid alleine (ADT) oder Enzalutamid Monotherapie.\*
- Der primäre Endpunkt war das metastasenfreie Überleben (MFS) für den Enza + ADT Arm im Vergleich zur ADT.
- Das Gesamtüberleben (OS), die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Tod aus jeglicher Ursache, war ein alpha-geschützter wichtiger sekundärer Endpunkt.
- Weitere sekundäre Endpunkte waren das MFS für Enza Mono\* im Vergleich zu ADT, die Zeit bis zur PSA-Progression, die Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie und die Zeit bis zum ersten symptomatischen Skelett-Ereignis (SSE).
- Das progressionsfreie Überleben bei der ersten Folgebehandlung (PFS2) war ein explorativer Endpunkt.

- Die Überlebensdaten wurden alle 12 Wochen bis zur endgültigen OS-Analyse erhoben, die nach 271 Ereignissen geplant war.

### Am ESMO Kongress 2025 präsentierte aktualisierte Daten

Am ESMO Kongress 2025 wurden nun die endgültigen Daten zur Gesamtüberlebenszeit (OS) und andere sekundäre Wirksamkeitsergebnisse aus EMBARK präsentiert (2).

### Behandlungsergebnisse (2)

- Die finale Analyse des OS wurde nach dem Eintreten von insgesamt 277 Ereignissen durchgeführt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 94.2 Monate im Enza + ADT Arm.
- Die 8-Jahres-Überlebensrate betrug 78.9 % (95 % KI, 73.9–83.1) im Enza + ADT Arm gegenüber 69.5 % (95 % KI, 64.0–74.3) im ADT Arm.
- Enza + ADT reduzierte das Sterberisiko um 40.0 % gegenüber LA (HR 0.60; 95 % CI 0.44–0.80; p<0.001).
- Enza + ADT verlängerten signifikant die Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie, die Zeit bis zum ersten SSE und das PFS2.
- Der in dieser Studie beobachtete Überlebensvorteil wurde unter Beibehaltung des gut charakterisierten Sicherheitsprofils erzielt.
- Das Nebenwirkungsprofil im Enza + ADT Arm entsprach den Ergebnissen der primären Analyse zum metastasenfreien Überleben und stimmte mit den Sicherheitsdaten früherer Studien überein.

### Fazit

Im Enza + ADT Arm wurde das Sterberisiko im Vergleich zu LA um über 40 % reduziert (2). Diese Ergebnisse bestätigen die zuvor berichteten Verbesserungen des metastasenfreien Überlebens unter der Kombinationstherapie mit Enza + ADT und stärken darüber hinaus die Evidenzbasis für den Einsatz von Enza + ADT als neuen Therapiestandard bei Patienten mit Prostatakarzinom und einem biochemischen Rezidiv mit hohem Risiko.

\* Enzalutamid-Monotherapie ist in der Schweiz nicht zugelassen

### Literatur

1. Stephen J. Freedland, M.D., Murilo de Almeida Luz, M.D., Ugo De Giorgi, et al. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2023;389:1453–1465. DOI: 10.1056/NEJMoa2303974
2. Neal D. Shore, M.D., Murilo de Almeida Luz, M.D., Ugo De Giorgi, et al. Improved Survival with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2025. DOI: 10.1056/NEJMoa2510310
3. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294:433–439.
4. Kupelian PA, Buchsbaum JC, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. Factors affecting recurrence rates after prostatectomy or radiotherapy in localized prostate carcinoma patients with biopsy Gleason score 8 or above. *Cancer* 2002;95:2302–2307.
5. Kupelian PA, Mahadevan A, Reddy CA, Reuther AM, Klein EA. Use of different definitions of biochemical failure after external beam radiotherapy changes conclusions about relative treatment efficacy for localized prostate cancer. *Urology* 2006;68:593–598.
6. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591–1597.
7. Shore ND, Antonarakis ES, Cookson MS, et al. Optimizing the role of androgen deprivation therapy in advanced prostate cancer: challenges beyond the guidelines. *Prostate* 2020;80:527–544.
8. Spratt DE, Yousefi K, Deheshi S, et al. Individual patient-level meta-analysis of the performance of the decipher genomic classifier in high-risk men after prostatectomy to predict development of metastatic disease. *J Clin Oncol* 2017;35:1991–1998.
9. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Death in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: prostate-specific antigen doubling time subgroups and their associated contributions to all-cause mortality. *J Clin Oncol* 2007;25:1765–1771.
10. Markowski MC, Chen Y, Feng Z, et al. PSA doubling time and absolute PSA predict metastasis-free survival in men with biochemically recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(6):470–475.e1.
11. Armstrong AJ, Petrylak DP, Shore ND et al. ARCHES: 5-Year Follow-up Overall Survival (OS) Analysis of Enzalutamide (ENZA) plus Androgen-Deprivation Therapy (ADT) in Patients (Pts) with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer (mHSPC). Presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2025 Annual Meeting, Chicago. Abstract Number 5005. 10.1200/JCO.2025.43.16\_suppl.5005
12. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:2974–2986.
13. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:121–131.
14. Zhang AY, Davis ID, Thomas H et al. 8-year outcomes of enzalutamide (ENZA) versus a non-steroidal anti-androgen (NSAA) for metastatic, hormone-sensitive prostate cancer (ENZAMET; ANZUP 1304). Presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2025 Annual Meeting, Chicago. Abstract Number 5090. 10.1200/JCO.2025.43.16\_suppl.5090

Die Kurzfachinformation zu XTANDIT™ (Enzalutamid) finden Sie auf Seite 12.

## IMPRESSUM

**Bericht:** Dr. med. Thomas Ferber

**Redaktion:** Eleonore E. Droux

**Quelle:** Freedland S, Shore N et al. LBA87, ESMO Congress 2025

Dieser Sonderreport entstand mit finanzieller Unterstützung von Astellas Pharma AG.

© Aerzterverlag medinfo AG, Erlenbach

## Bauchspeicheldrüsentumore

## Divarasib ist sicher und wirksam bei zuvor behandelten KRAS G12C-positiven Patienten mit Pankreas-, Gallengang- und OST-Karzinomen

Divarasib (GDC-6036) als Monotherapie, ein hochwirksamer und selektiver KRAS-G12C-Inhibitor der nächsten Generation zur oralen Einnahme, hat bei Patienten mit KRAS-G12C-positivem nicht-kleinzeligem Lungenkrebs (NSCLC) und Darmkrebs (CRC) klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit gezeigt. Hier berichten wir über die Erfahrungen mit Divarasib als Monotherapie bei Pankreas-, Gallengang- und anderen soliden Tumoren, ausgenommen NSCLC und CRC (OST).

## Studiendesign

- Diese Analyse umfasst Patienten (Pts) mit zuvor behandelten KRAS G12C-positiven soliden Tumoren (ausgenommen NSCLC und CRC), die in die Phase-I-Studien GO42144 (NCT04449874) und JO44179 (jRCT2031220195) aufgenommen wurden.
- Alle Patienten waren KRAS G12C-Inhibitor-naiv und erhielten täglich 200 oder 400 mg Divarasib, bis eine unerträgliche

Toxizität oder ein Fortschreiten der Erkrankung auftrat.

## Baseline

- Es erhielten 32 Patienten (GO42144: 28; JO44179: 4) erhielten Divarasib (200 mg, n=1; 400 mg, n=31), darunter 13 Patienten mit Pankreaskarzinom, 8 mit Gallengangskarzinom und 11 mit anderen Tumoren des Oberbauchs (3 mit Zwölffingerdarmkarzinom, 2 mit Appendixkarzinom, je 1 mit Pankreas-Karsarkom, Anuskarzinom, Brustkrebs, Endometriumkarzinom, neuroendokrinen Lungenkarzinom und Magenkarzinom).
- Die mediane Anzahl der vorangegangenen systemischen Therapien betrug 2.5 (Bereich 1–8) und die mediane Dauer der Studienbehandlung betrug 6.2 Monate (Bereich 0.3–19.9).

## Verträglichkeit

- Bei 26 (81 %) Patienten trat mindestens ein behandlungsbedingtes unerwünsch-

tes Ereignis (TRAE) auf; die häufigsten TRAEs (>10 %) waren Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Anämie, erhöhte Aspartataminotransferase, Müdigkeit, verminderter Appetit und Verstopfung.

- Es traten keine TRAEs des Grades 4–5 auf. TRAEs führten bei 4 (13 %) Patienten zu einer Dosisreduktion, und keine TRAEs führten zum Absetzen von Divarasib.

## Behandlungsergebnisse

- Insgesamt hatten 11/32 Patienten eine bestätigte PR, was einer objektiven Ansprechrate (ORR) von 34 % entspricht.
- In GO42144 betrug die ORR bei Panc-Patienten (n=11) betrug die ORR 27 % und das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) 7.1 Monate (95 % CI: 4, 10,5),
- während bei Patienten mit Gallengangskarzinom (n=8) die ORR 25 % und das mediane PFS 7.2 Monate (95 % CI: 0,7, 16,4) betragen.

## Fazit

Divarasib ist laut den Studienautoren sicher und wirksam bei zuvor behandelten KRAS G12C-positiven Patienten mit Pankreas-, Gallengang- und OST-Karzinomen.

▼TF

Matthew G. Krebs (Manchester, Vereinigtes Königreich) 927MO - Single-agent divarasib experience in patients with KRAS G12C-positive pancreatic adenocarcinoma (panc), cholangiocarcinoma (cholangio), and other solid tumors.

## Gastro-Intestinale Tumoren

## NIVO + IPI als Standardbehandlung für MSI-H/dMMR mCRC weiter unterstützt

Die Phase-3-Studie CheckMate 8HW erreichte laut den Studienautoren ihre beiden primären Endpunkte hinsichtlich eines überlegenen progressionsfreien Überlebens (PFS) mit Nivolumab + Ipilimumab (NIVO + IPI) im Vergleich zu einer Chemotherapie (CT) in der Erstlinienbehandlung (1L) (HR 0.21; P <0.0001) und gegenüber NIVO in allen Liniens (HR 0.62; P=0.0003) bei Patienten (pts) mit zentral bestätigtem MSI-H/dMMR mCRC. Die Autoren berichten über neue und aktualisierte Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von NIVO + IPI im Vergleich zu NIVO aus einer vorab geplanten endgültigen PFS-Analyse auf der Grundlage eines Datenstichtags vom 30. April 2025.

## Studiendesign

- Pts mit inoperablem oder mCRC und MSI-H/dMMR-Status nach lokaler Un-

tersuchung wurden über verschiedene Therapielinien hinweg aufgenommen und im Verhältnis 2:2:1 randomisiert NIVO + IPI, NIVO oder CT ± zielgerichtete Therapie zugewiesen.

- Zu den neu bewerteten sekundären Endpunkten für NIVO + IPI im Vergleich zu NIVO gehörten das PFS und die objektive Ansprechrate (ORR) in der 1L-Einstellung sowie das Gesamtüberleben (OS) über alle Linien hinweg bei Patienten mit zentral bestätigtem MSI-H/dMMR.

## Behandlungsergebnisse

- Die mediane Nachbeobachtungszeit (Bereich) für alle randomisierten Patienten betrug 55.1 (24.7–68.5) Monate.
- Bei Patienten mit zentral bestätigtem MSI-H/dMMR mCRC verbesserte sich das PFS mit 1L NIVO + IPI (n=171) im

Vergleich zu NIVO (n=170), mit einer 31-prozentigen Verringerung des Risikos für Progression oder Tod (HR 0.69 [95 % CI 0.48–0.99]; P=0.0413);

- die ORR war mit 1L NIVO + IPI (73 %) höher als mit NIVO (61 %).
- Bei dieser endgültigen PFS-Analyse war die OS unter NIVO + IPI länger als unter NIVO (HR 0.61 [95 % CI 0.45–0.83]), und PFS und ORR zeigten weiterhin einen Vorteil für NIVO + IPI gegenüber NIVO in allen Liniens.

## Verträglichkeit

- Die Inzidenz von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen des Grades 3–4 bei allen randomisierten Patienten betrug 24 % unter 1L NIVO + IPI gegenüber 17 % unter 1L NIVO; es gab keine neuen Sicherheitssignale.

## Fazit

NIVO + IPI zeigte im Vergleich zu NIVO in der 1L-Einstellung und über alle Linien hinweg bei Patienten mit zentral bestätigtem MSI-H/dMMR mCRC klinisch bedeutsame Verbesserungen der Wirksamkeit, was laut den Studienautoren NIVO + IPI als Standardbehandlung für MSI-H/dMMR mCRC weiter unterstützt.

▼TF

LBA29 – Nivolumab plus ipilimumab vs nivolumab monotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): new results from CheckMate 8HW. Sara Lonardi (Padua, Italien), et al.



# Interview

Im Gespräch mit PD Dr. med. Alexander Reinhart Siebenhüner, Zürich



## Was war Ihr persönlicher «ESMO-Moment»?

Die finale OS-Analyse der MATTERHORN-Studie durch Josep Tabernero war der Höhepunkt des Kongresses. Die statistisch signifikante OS-Verbesserung (HR 0.78, p=0.021) kombiniert mit der Verdreifachung der pCR-Rate (19% vs. 7%) liefert den definitiven Beweis: Perioperative Immuntherapie beim Magenkarzinom funktioniert. Der absolute OS-Gewinn von 6.7% bei 36 Monaten (68.6% vs. 61.9%) – unabhängig vom PD-L1-Status – bedeutet einen echten Paradigmenwechsel.

## Welche Resultate sind für Ihre tägliche Praxis potenziell practice changing?

**Perioperatives D-FLOT wird ab sofort der neue Standard** für operable Magen-/GEJ-Karzinome. Die finale OS-Analyse bestätigt den EFS-Benefit mit einem klaren Überlebensvorteil bei 37 % Maturity. Entscheidend für die Praxis: Der Benefit ist unabhängig vom PD-L1-Status (sowohl TAP  $\geq 1\%$  als auch <1 % profitieren gleichermaßen), was die klinische Entscheidung vereinfacht.

Die pathologischen Response-Daten zeigen eindrucksvoll: Bei pCR beträgt die 24-Monats-EFS-Rate 96.5 % vs. 85.3 % (HR 0.29), aber selbst bei jedem pathologischen Ansprechen liegt sie bei 78.3 % vs. 68.0 % (HR 0.60). Das nodale Downstaging war ebenfalls beeindruckend: 58.2 % erreichten ypN- im Durvalumab-Arm versus nur 44.8 % im Placebo-Arm.

Im HCC-Bereich war **TALENTOP** überraschend relevant: Resektion bei Ansprechen auf Atezo/Bev zeigte einen signifikanten TTF-Vorteil (20.4 vs. 11.8 Monate, HR 0.60, p=0.015) – ein neues therapeutisches Fenster für selektierte Patienten.

## Gab es überraschende Erkenntnisse – positiv oder negativ?

**Positiv:** Die Konsistenz des MATTERHORN-Benefits über alle Subgruppen hinweg war bemerkenswert. Besonders wichtig: Selbst bei persistierendem ypN+ profitieren Patienten (24-Monats-EFS: 56.6 % vs. 51.3 %, HR 0.77). Die Immuntherapie wirkt also unabhängig vom erreichten Nodalstatus – das gibt Sicherheit auch bei suboptimalen pathologischen Ansprechen.

**Negativ:** Das komplette Versagen der anti-TIGIT-Strategie im Upper-GI-Bereich war enttäuschend. SKYSCRAPER-07 (ESCC, definitives CRT-Setting) und IMbrave152/SKYSCRAPER-14 (HCC, first-line) verfehlten beide ihre primären Endpunkte. Tiragolumab wurde komplett aus der Roche-Pipeline entfernt – die TIGIT-Story ist in Upper-GI aus meiner Sicht vorerst beendet.

Auch LEAP-014 enttäuschte: Lenvatinib plus Pembrolizumab plus Chemotherapie beim metastasierten ESCC brachte keinen OS-Vorteil (17.6 vs. 15.5 Monate, HR 0.92, p=0.1852). Die Studie wurde vorzeitig gestoppt.

## Welche Studien im Bereich palliative Systemtherapie halten Sie für besonders relevant?

**EDGE-Gastric Arm A1** mit 26-Monats-Follow-up zeigt vielversprechende Signale: Domvanalimab plus Zimberelimab plus FOLFOX erreichte ein medianes OS von 26.7 Monaten und eine 24-Monats-OS-Rate von 50.2 %. Die Phase-III-Studie STAR-221 ist vollständig rekrutiert – dies könnte die erste erfolgreiche anti-TIGIT-Kombination in GI-Tumoren werden.

**TALENTACE** zeigte bei intermediärem HCC einen Vorteil für Atezo/Bev plus TACE versus TACE allein beim TACE-PFS (11.3 vs. 7.03 Monate, HR 0.71, p=0.0094). Die OS-Daten sind noch unreif, aber der Trend ist vielversprechend und könnte die Therapie des BCLC-B-HCC grundlegend verändern.

Die **FORTITUDE-101-Studie** zeigte bei der primären Interimsanalyse einen signifikanten Überlebensvorteil für Bemarituzumab plus mFOLFOX6 bei FGFR2b-überexprimierenden Magenkarzinomen (medianes OS 17,9 versus 12,5 Monate), allerdings schwächte sich dieser Effekt bei längerer Nachbeobachtung deutlich ab (14,5 versus 13,2 Monate). Trotz der gemischten Ergebnisse unterstreichen die Daten die biologische Aktivität von Bemarituzumab und etablieren FGFR2b als vielversprechenden neuen Biomarker, der in der metastasierten Situation weiter evaluiert werden sollte. Die FORTITUDE-102-Studie testet bereits Bemarituzumab in Kombination mit Nivolumab und Chemotherapie – einem Setting, das den aktuellen Therapiestandard besser reflektiert.

## Welche Fortschritte sehen Sie im adjuvanten/neoadjuvanten Bereich?

**Perioperatives D-FLOT ist der neue globale Standard** – die finale OS-Analyse mit 36-Monats-Daten (68.6 % vs. 61.9 %, absoluter Gewinn 6.7 %) liefert Level-1-Evidenz. Die Pathologie-Korrelationen zeigen: Je besser die Response, desto besser das Outcome, aber auch Patienten ohne komplette Response profitieren.

Die nodale Downstaging-Analyse ist klinisch hochrelevant: 36.0 % wurden auf N-heruntergestuft versus 28.0 % im Placebo-Arm. Selbst bei persistierendem ypN+ war der EFS-Vorteil vorhanden (HR 0.77) – die Immuntherapie wirkt über den gesamten Bereich des Therapieansprechens.

Bei ESCC zeigte SKYSCRAPER-07 einen numerischen Vorteil für Atezolizumab-Monotherapie nach definitiver CRT (24-Monats-OS 69.1 % vs. 59.4 %, HR 0.69), auch wenn die formale Signifikanz nicht erreicht wurde. Dies ist besonders bei dieser ungünstigen Tumorguppe ein wichtiges Signal und sollte weiter untersucht werden.

## Gab es in Ihrem Fachgebiet spannende Entwicklungen zu Biomarkern oder molekularen Subgruppen?

Die wichtigste Erkenntnis: **PD-L1 ist beim Magenkarzinom kein differenzierender Biomarker** für perioperative Immuntherapie. Sowohl TAP  $\geq 1\%$  (HR 0.79) als auch TAP <1 % (HR 0.79) profitieren gleichermaßen. Auch MSI-Status, Histologie und Primärtumor-Lokalisation waren nicht prädiktiv – der Benefit war konsistent über alle Subgruppen. Dies vereinfacht die Praxis erheblich: Wir können D-FLOT praktisch allen Patienten mit resektabilem Magen-/GEJ-Karzinom anbieten, ohne komplexe Biomarker-Stratifizierung. Dies unterscheidet das Magenkarzinom von vielen anderen Tumorentitäten, wo PD-L1 prädiktiv ist.

## Wie beurteilen Sie die Bedeutung von ctDNA nach dem ESMO 2025?

Beim **kolorektalen Karzinom** zeigen ctDNA-Dynamik-Studien (DYNAMIC-III) zunehmende klinische Relevanz für Therapiesteuerung und Rezidivdetektion. Die Clearance-Kinetik könnte künftig Therapiedauer und -intensität personalisieren. Im **Upper-GI-Bereich** gibt es erste vielversprechende MRD-Daten nach perioperativer Therapie. Bei MATTERHORN laufen umfangreiche Biomarker-Analysen – wir erwarten ctDNA-Daten zur Frage: Können wir Patienten identifizieren, die von verlängerter adjuvanter Immuntherapie profitieren? Oder können ctDNA-negative Patienten die Therapie verkürzen? Beim **HCC** ist die ctDNA-Forschung aufgrund niedrigerer Tumor-DNA-Freisetzung noch in einem früheren Stadium.

## Wie übertragbar sind die am ESMO präsentierten Daten Ihrer Einschätzung nach auf den Schweizer Versorgungsalltag?

**MATTERHORN ist unmittelbar übertragbar:** D-FLOT wird ab sofort Standard bei operablen Magen-/GEJ-Karzinomen. Durvalumab ist verfügbar, die Infrastruktur vorhanden, und die Kostenübernahme sollte angesichts der überzeugenden Daten kein Problem sein. Die Unabhängigkeit vom PD-L1-Status vereinfacht die Implementierung – wir benötigen keine Vorab-Testung.

Bei **HCC** (TALENTOP, TALENTACE) erfordert die Patientenselektion enge multidisziplinäre Zusammenarbeit, wie sie in Schweizer HCC-Tumorzentren gut etabliert ist. TALENTOP wird unsere HCC-Tumorboards verändern: Bei gutem Ansprechen auf Atezo/Bev werden wir systematisch Resektabilität evaluieren.

Die negativen Studien vermeiden unnötige Therapiekomplexität.

## Gibt es Themen, die am ESMO 2025 zu wenig beleuchtet wurden, die Sie aber für klinisch oder strategisch wichtig halten?

**CAR-T-Zelltherapie beim Magenkarzinom:** Erste Daten zu CAR-T gegen Claudin 18.2 zeigen beeindruckende Response-Raten (ORR bis 60 %) bei stark vorbehandelten Patienten. Dies könnte revolutionär werden, wurde aber noch nicht im grossen Rahmen diskutiert. Mehrere Studien laufen – wir sollten dies genau verfolgen.

**Sequenztherapie nach perioperativer Immuntherapie:** Mit D-FLOT als Standard fehlen komplett prospektive Daten zur Rezidiv-Therapie. Sollten wir erneut Immuntherapie einsetzen? Welche Rolle spielt der Rezidivzeitpunkt? Diese Fragen sind dringend. Nebenwirkungsmanagement im perioperativen Setting: Praktische Guidelines zu irAEs perioperativ fehlen: Sollen wir bei schweren irAEs die OP verschieben? Welche irAEs sind OP-Kontraindikationen? Diese Fragen sind für sichere D-FLOT-Implementierung essentiell.

**Patient-reported Outcomes:** PRO-Daten wurden bei vielen Studien unzureichend präsentiert. Bei steigender Effektivität wird Lebensqualität wichtiger – wie geht es den Patienten während und nach D-FLOT? Gibt es Spättoxizitäten?

**Kombinationstherapien beim HCC jenseits von anti-TIGIT bleiben interessant:** LAG-3-Inhibitoren, andere VEGF-TKIs, oder lokoregionäre Therapie plus IO.

**Fazit:** ESMO 2025 brachte mit MATTERHORN einen Durchbruch beim Magenkarzinom. D-FLOT wird ab sofort Standard – unabhängig von PD-L1. Die Pathologie- und Nodal-Downstaging-Daten zeigen: Immuntherapie verändert das biologische Verhalten fundamental.

Das Scheitern von anti-TIGIT und Lenvatinib-Triplets mahnt zur kritischen Evaluation.

**Für die Schweiz:** D-FLOT wird unmittelbar implementiert, ctDNA gewinnt an Bedeutung, und CAR-T-Therapie sollten wir im Auge behalten. Die nächsten Jahre versprechen weitere Durchbrüche.

▼ Eleonore E. Droux

## Gastro-Intestinale Tumoren

## Statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des OS

In der MATTERHORN-Studie (NCT04592913) verbesserte D + FLOT laut den Studienautoren die EFS (primärer Endpunkt), die pathologische Komplettremissionsrate (pCR) und die Rate der signifikanten pathologischen Remission (MPR) im Vergleich zu Placebo (P) + FLOT bei Teilnehmern (pts) mit resektbarem G/GEJ-Adenokarzinom.

Die Autoren berichten über die endgültige OS, die OS nach PD-L1-Status und den Zusammenhang von pCR, MPR und Lymphknoten-Staging (ypN) mit der EFS.

## Studiendesign

- In dieser globalen, doppelblinden Phase-3-Studie wurden pts mit resektbarem G/ GEJ-Adenokarzinom im Verhältnis 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder D 1500 mg oder P alle 4 Wochen (Q4W) am Tag 1 plus FLOT alle 2 Wochen an den Tagen 1 und 15 für 4 Zyklen (2 Zyklen neoadjuvant / 2 Zyklen adjuvant), gefolgt von D 1500 mg oder P am Tag 1 Q4W für weitere 10 Zyklen.
- Die OS (Zeit von der Randomisierung bis zum Tod) wird für alle randomisierten Patienten und nach PD-L1-Status (Tumorbereichspositivität [TAP] <1 % und ≥1 %) angegeben.

- Die EFS (Zeit von der Randomisierung bis zur Progression, zum lokalen oder Fernrezidiv oder zum Tod) gemäss RECIST v1.1 pro BICR und/oder lokal durch pathologische Tests wird nach pathologischen Reaktionen (pRs) und ypN-Status angegeben.

## Ergebnisse

- D + FLOT zeigte eine statistisch signifikante Verbesserung der OS im Vergleich zu P + FLOT (Hazard Ratio [HR], 0.78; 95 %-Konfidenzintervall [KI], 0.63–0.96;  $p=0.021$ ).
- Die OS verbesserte sich mit D + FLOT gegenüber P + FLOT bei Patienten mit PD-L1 TAP < 1 % (HR, 0.79; 95 % CI, 0.41–1.50) und TAP ≥ 1 % (HR, 0.79; 95 % CI, 0.63–0.99). Bei Patienten mit auswertbaren chirurgischen Proben wurden unter D + FLOT im Vergleich zu P + FLOT höhere ypN-Raten (58.2 % vs. 44.8 %; Odds Ratio, 1.72; 95 % CI, 1.30–2.27) beobachtet.
- Die EFS war in der D + FLOT-Gruppe im Vergleich zur P + FLOT-Gruppe bei Patienten mit einem pR, einschließlich pCR, MPR und unabhängig vom ypN-Status, verbessert.

## Fazit

Eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung der OS wurde bei D + FLOT im Vergleich zu P + FLOT beobachtet, und die OS verbesserte sich auch unabhängig vom PD-L1-Status. Die EFS verbesserte sich bei D + FLOT im Vergleich zu P + FLOT bei Patienten mit jedem Grad von pR und unabhängig vom ypN-Status.

▼TF

LBA81 – Final overall survival (OS) and the association of pathological outcomes with event-free survival (EFS) in MATTERHORN: A randomised, phase III study of durvalumab (D) plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric / gastroesophageal junction (G / GEJ) adenocarcinoma. Josep Tabernero (Barcelona, Spanien), et al.

## Gastro-Intestinale Tumoren

## Wirksamkeit von T-DXd 5.4 mg/kg als Monotherapie bei Patienten mit HER2-positivem mCRC bestätigt

T-DXd 5.4 mg/kg alle 3 Wochen (Q3W) zeigte in der Primäranalyse (Datenstichtag [DCO], 1. November 2022) der multizentrischen Phase-II-Studie DESTINY-CRC02 (NCT04744831) bei Patienten mit HER2+ mCRC (Raghav et al. 2024). Die Autoren präsentieren die Baseline Behandlungsergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit mit einer längeren Nachbeobachtungszeit bei der endgültigen Analyse (DCO, 4. Dezember 2024).

## Studiendesign

- Die Einschluss- und Zulassungskriterien wurden bereits zuvor veröffentlicht (Raghav et al. 2024).
- Kurz gesagt erhielten Patienten mit vorbehandeltem HER2+ (Immunhistochemie [IHC] 3+ oder IHC 2+ und In-situ-Hybridisierung+) und RAS-Wildtyp- oder mutiertem mCRC erhielten in Stufe 1 5.4 (n=40) oder 6.4 (n=40) mg/kg T-DXd Q3W;
- weitere 42 Patienten wurden in Stufe 2 aufgenommen und erhielten 5.4 mg/kg T-DXd Q3W.
- Der primäre Endpunkt war die bestätigte objektive An-

sprechrate (cORR) durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung.

- Sekundäre Endpunkte waren die Ansprechdauer (DOR), das Gesamtüberleben (OS) und die Sicherheit (behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse [TEAEs]).

## Behandlungsergebnisse

- Im Vergleich zur primären Analyse war die mediane Nachbeobachtungszeit bei der endgültigen Analyse in den Gruppen mit 5.4 mg/kg und 6.4 mg/kg um 5.3 bzw. 2.4 Monate länger.
- Die Wirksamkeit und Sicherheit in der endgültigen Analyse stimmten mit der primären Analyse überein;
- die mediane Behandlungsdauer und die cORR blieben unverändert.
- Bei längerer Nachbeobachtungszeit betrug die mediane OS mit T-DXd 15.9 bzw. 19.7 Monate in den Gruppen mit 5.4 bzw. 6.4 mg/kg.
- Bei der endgültigen Analyse trat eine bestätigte, arzneimittelbedingte interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

bei 9.6 % bzw. 17.9 % der Patienten in der 5.4- bzw. 6.4-mg/kg-T-DXd-Gruppe auf.

## Fazit

Die Behandlungsergebnisse dieser endgültigen Analyse stimmten mit den Ergebnissen der primären Analyse überein und bestätigten laut den Studienautoren die Wirksamkeit von T-DXd 5.4 mg/kg als Monotherapie bei Patienten mit HER2-positivem mCRC mit einem günstigeren Nutzen-Risiko-Profil. Es gab keine neuen Sicherheitssignale.

▼TF

737MO - Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of DESTINY-CRC02, a randomized, phase II trial. Kanwal Raghav (Houston, Vereinigte Staaten von Amerika, TX), et al.



## Ovarialkarzinom

## 47 % der Patienten nach 48 Monaten progressionsfrei

DUO-O zeigte laut den Studienautoren einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) sowohl bei Patienten mit nicht-tBRCAm-Homologrekombinationsdefizienz (HRD+) als auch bei nicht-tBRCAm-Intent-to-Treat-Patienten (ITT), die mit Paclitaxel/Carboplatin (PC) + Bevacizumab (B) + Durvalumab (D) gefolgt von B + D + Olaparib (O) als Erhaltungstherapie im Vergleich zu PC + B bei der geplanten Zwischenanalyse (erster Datenstichtag [DCO1] 5. Dezember 2022). Die Autoren berichten über das endgültige Gesamtüberleben (OS), das aktualisierte PFS und die Sicherheit.

## Studiendesign

- Nach einem Zyklus mit PC ± B wurden 1130 nicht-tBRCAm-Patienten im Zyklus 2 im Verhältnis 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder PC + B gefolgt von B (Arm 1; Kontrolle), PC + B + D gefolgt von B + D (Arm 2) oder PC + B + D gefolgt von B + D + O (Arm 3).
- Die endgültige OS wurde formal getestet (DCO3 17. März 2025) bei nicht-tBRCAm-ITT-Patienten (Arm 3 vs. Arm

1) gemäss einem vordefinierten Mehrfachtestverfahren. Die deskriptiven PFS-Analysen wurden aktualisiert.

## Behandlungsergebnisse

- Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug ~56 Monate.
- Bei nicht-tBRCAm-ITT-Patienten zeigte die endgültige OS (53 % Reife) keine statistisch signifikanten Unterschiede beim Vergleich von Arm 3 mit Arm 1 oder Arm 2 mit Arm 1.
- Die PFS-HRs (73 % Reife) waren in allen Behandlungsvergleichen konsistent mit DCO1.
- Bei nicht-tBRCAm-HRD+-Patienten betrug die OS-HR (36 % Reife) 0.80 (95 % CI 0.54–1.18) für Arm 3 im Vergleich zu Arm 1 und 0.84 (95 % CI 0.57–1.23) für Arm 2 im Vergleich zu Arm 1.
- Die PFS-HRs (62 % Reife) für Arm 3 vs. Arm 1 und Arm 2 vs. Arm 1 stimmten mit DCO1 überein.
- Bei nicht-tBRCAm-HRD– (unstratifizierte Untergruppe) Patienten stimmten die PFS- und OS-HRs in allen Behandlungsvergleichen mit DCO1 überein.

- Die Sicherheit stimmte im Allgemeinen mit früheren DCOs und dem bekannten Profil jedes Wirkstoffs überein.

## Fazit

Die endgültige OS für B + D + O (Arm 3) im Vergleich zur Kontrolle (Arm 1) war bei nicht-tBRCAm-ITT-Patienten statistisch nicht signifikant, und die OS-HR zeigte eine numerische Verbesserung bei nicht-tBRCAm-HRD+-Patienten. Bei nicht-tBRCAm-HRD+-Patienten führte PC + B + D, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit B + D + O, zu einer medianen PFS von 45.1 Monaten, wobei 47 % der Patienten nach 48 Monaten progressionsfrei waren.

▼ TF

Carol Aghajanian (New York, Vereinigte Staaten von Amerika, NY), et al.  
LBA44 – Durvalumab + paclitaxel/carboplatin + bevacizumab followed by durvalumab, bevacizumab+ olaparib maintenance in patients with newly diagnosed non-tBRCAm-mutated advanced ovarian cancer: final overall survival from DUO-O/ENGOT-ov46/GOG-3025



## Brustkrebs

## Junge Brustkrebspatientinnen nach vorübergehender Unterbrechung der ET aufgrund Schwangerschaft: Kein erhöhtes Risiko für Brustkrebsereignisse

Die POSITIVE-Studie hat laut den Studienautoren in einer frühen Nachbeobachtungsphase (Median 41 Monate) die Sicherheit und Durchführbarkeit einer vorübergehenden Unterbrechung der adjuvanten endokrinen Therapie (ET) aufgrund einer Schwangerschaft bei Frauen mit hormonrezeptorpositivem Brustkrebs im Frühstadium gezeigt. Die Autoren präsentieren nun aktualisierte Ergebnisse zum brustkrebsfreien Intervall (BCFI), zum fernmetastasenfreien Intervall (DRFI), zu Schwangerschafts- und In-vitro-Fertilisationsergebnissen (IVF) sowie zur Wiederaufnahme der ET.

## Studiendesign

- POSITIVE, eine einarmige prospektive Studie zur Bewertung der vorübergehenden Unterbrechung der adjuvanten ET (nach 18–30 Monaten für bis zu 2 Jahre) während der Schwangerschaft bei jungen Brustkrebsüberlebenden, schloss von 12/2014 bis 12/2019 518 geeignete Frauen ein.

## Studienergebnisse

- Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 71 Monaten in der POSITIVE-Kohorte und 80 Monaten in

der SOFT/TEXT-Kontrollkohorte betrug die kumulative 5-Jahres-Inzidenz von BCFI-Ereignissen 12.3 % in POSITIVE und 13.2 % in SOFT/TEXT [Unterschied von –0.9 % (95 % Kl: -4.2 % bis 2.6 %)].

- Die kumulative 5-Jahres-Inzidenz von DRFI-Ereignissen betrug 6.2 % in der POSITIVE-Kohorte und 8.3 % in der SOFT/TEXT-Kohorte [Unterschied von –2.1 % (95 % Kl: –4.5 % bis 0.4 %)].
- Von den 497 Frauen, deren Schwangerschaftsverlauf beobachtet wurde, hatten 377 (75.8 %) mindestens eine Schwangerschaft während der Studie,
- 343 (69 %) hatten mindestens eine Lebendgeburt mit 440 Neugeborenen;
- 75 Patientinnen hatten mehr als eine Lebendgeburt während der Studie.
- Eine 18-monatige Meilensteinanalyse bestätigte, dass Patientinnen, die eine Schwangerschaft hatten, ähnliche BCFI-Ereignisse aufwiesen wie diejenigen, die keine Schwangerschaft hatten.
- Beim Vergleich der 180 Patientinnen (36 %), die vor der Aufnahme in die Studie eine Kryokonservierung von Embryonen/Eizellen hatten, mit denen, die keine hatten, betragen die 5-Jahres-Kumulativinzidenzen von BCFI-

Ereignissen 14.0 % (95 % Kl: 9.6 % bis 20.2 %) bzw. 11.5 % (95 % Kl: 8.4 % bis 15.7 %).

- Von den 429 Patientinnen, die mindestens 2 Jahre lang nachbeobachtet wurden und krankheitsfrei blieben, haben 352 (82 %) die ET wieder aufgenommen.

## Fazit

Bei jungen Brustkrebspatientinnen erhöht laut den Studienautoren eine vorübergehende Unterbrechung der ET aufgrund einer Schwangerschaft das Risiko für Brustkrebsereignisse nach 5 Jahren Nachbeobachtung nicht. Mehr als zwei Drittel der Frauen brachten ein Kind zur Welt und die meisten nahmen die ET gemäss Protokoll wieder auf. Zur Beurteilung der Langzeitergebnisse ist eine fortlaufende Nachbeobachtung erforderlich.

Fedro A. Peccatori (Mailand, Italien), et al.  
LBA12 - 5-Year Follow-up Results from the POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women with Endocrine Responsive Breast Cancer) Trial

## Brustkrebs

## Daten sowie die Verbesserung des PFS sprechen für SG + Pembro als potenziellen neuen Behandlungsstandard

In der ASCENT-04/KEYNOTE-D19-Studie (NCT05382286) führte die Erstlinienbehandlung mit SG + Pembro laut den Studienautoren zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (PFS) im Vergleich zu Chemo + Pembro bei Patienten mit PD-L1+ (kombinierter positiver Score  $\geq 10$ ) mTNBC. Wir berichten über die PROs aus dieser Studie.

## Studiendesign

Die Patienten wurden randomisiert entweder der SG + Pembro- oder der Chemo-(Gemcitabin + Carboplatin, Paclitaxel, Nab-Paclitaxel) + Pembro-Gruppe zugewiesen. Es wurden die Zeit bis zur ersten signifikanten Verschlechterung oder zum Tod (TTD, definiert als signifikante Veränderung innerhalb des Patienten [MWPC] gegenüber dem Ausgangswert von  $\geq 13.33$  Punkten für die körperliche Funktionsfähigkeit und  $\geq 10$  Punkten für andere Bereiche) und die Veränderung des kleinsten Quadrats (LSM) gegenüber dem Ausgangswert in den EORTC QLQ-C30-Bereichen in der Intent-to-treat-Population berichtet.

Eine Sensitivitätsanalyse (mit einem MWPC-Schwellenwert von 20 Punkten) wurde für die TTD in der körperlichen Funktionsfähigkeit durchgeführt. Die Daten wurden mit einem Cox-Modell analysiert.

## Behandlungsergebnisse

Die Analysen umfassten 443 Patienten (221, SG + Pembro; 222, Chemo + Pembro). Die TTD war in den meisten Bereichen, einschließlich der körperlichen Funktionsfähigkeit, vergleichbar, favorisierte jedoch SG + Pembro in Bezug auf die emotionale Funktionsfähigkeit und Schmerzen.

- In der Sensitivitätsanalyse wies SG + Pembro jedoch eine längere TTD bei der körperlichen Funktionsfähigkeit auf (HR 0.82 [95 % CI 0.60, 1.11]).
- Die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert sprach für SG + Pembro in Bezug auf körperliche, rollen-spezifische und emotionale Funktionsfähigkeit, Schmerzen und Schlaflosigkeit.
- Bei SG + Pembro wurde eine Verschlechterung von Übelkeit/Erbrechen und Durchfall beobachtet.

## Fazit

SG + Pembro bewahrte laut den Studienautoren die allgemeine Lebensqualität bei reduzierter Symptombelastung und verbesserte Funktionsfähigkeit in mehreren Bereichen. Die Verschlechterung von Übelkeit/Erbrechen und Durchfall steht im Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil von SG. Diese Daten sowie die Verbesserung des PFS sprechen für SG + Pembro als potenziellen neuen Behandlungsstandard bei Patienten mit zuvor unbehandeltem PD-L1+ mTNBC.

## Brustkrebs

## RIB + NSAI reduzierte Risiko eines invasiven und entfernten Krankheitsrezidivs

Die Phase-3-Studie NATALEE zeigte laut den Studienautoren, dass eine adjuvante Therapie mit RIB + NSAI bei Patientinnen mit HR+/HER2--EBC im Stadium II und III zu einem statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich des invasiven krankheitsfreien Überlebens (iDFS) führte. Die Autoren präsentieren eine protokollspezifische 5-Jahres-Wirksamkeitsanalyse.

## Studiendesign

- Patientinnen mit HR+/HER2- EBC wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder RIB (400 mg/Tag; 3 Wochen Einnahme/1 Woche Pause über 3 Jahre) + NSAI (Letrozol 2.5 mg/Tag oder Anastrozol 1 mg/Tag über 5 Jahre) oder nur NSAI.
- Männer und prämenopausale Frauen erhielten Goserelin.
- Patienten wurden eingeschlossen, wenn sie gemäß AJCC, 8. Auflage, ein anatomisches Stadium IIA (bei N1 [1–3 axilläre Lymphknoten]) oder NO mit zusätzlichen Hochrisikofaktoren), Stadium IIB oder Stadium III aufwiesen.

## Ergebnisse

- Zum Zeitpunkt des Datenstichtags (28. Mai 2025) hatten alle Patienten die RIB-Behandlung abgebrochen, und ein ähnlicher Anteil hatte in beiden Armen eine 5-jährige NSAI-Behandlung abgeschlossen (RIB + NSAI, 36.5%; NSAI allein, 34.4%).
- Bei einer medianen iDFS-Nachbeobachtungszeit von 55.4 Monaten zeigte RIB + NSAI einen anhaltenden iDFS-Vorteil gegenüber NSAI allein (Hazard Ratio [HR], 0.716; 95 % CI: 0.618–0.829; nominell einseitig  $P < 0.0001$ ).
- Die absoluten iDFS-Raten betragen 90.8 % gegenüber 88.0 % nach 3 Jahren.

ren, 88.3 % gegenüber 83.9 % nach 4 Jahren und 85.5 % gegenüber 81.0 % nach 5 Jahren (absolute Verbesserung von 2.7 %, 4.4 % bzw. 4.5 %).

- Der iDFS-Vorteil wurde in allen Untergruppen beobachtet, einschließlich NO (HR, 0.606; 95 % CI: 0.372–0.986).
- RIB + NSAI zeigte auch einen anhaltenden DDFS-Vorteil (HR, 0.709; 95 % CI: 0.608–0.827) und DRFS-Vorteil (HR, 0.699; 95 % CI: 0.594–0.824) gegenüber NSAI allein.
- Ein positiver Trend für das OS zugunsten von RIB + NSAI (HR, 0.800; 95 % CI: 0.637–1.003; nominelles einseitiges  $P = 0.026$ ) zeigt sich weiterhin.
- Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 2 Jahren nach Abschluss der RIB wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet.

## Fazit

In dieser 5-Jahres-Meilensteinanalyse mit ausgereiften Wirksamkeitsdaten reduzierte RIB + NSAI laut den Studienautoren das Risiko eines invasiven und entfernten Krankheitsrezidivs im Vergleich zu NSAI allein, auch bei Patienten mit hochriskanten NO-Erkrankungen. Ein positiver Trend für die OS zugunsten von RIB + NSAI zeigt sich weiterhin.

▼ TF

LBA14 - Adjuvant ribociclib (RIB) plus nonsteroidal aromatase inhibitor (NSAI) in patients (pts) with HR+/HER2-early breast cancer (EBC): NATALEE 5-year outcomes. John P. Crown (Dublin, Irland), et al.

## Brustkrebs

## Ergebnisse sprechen für T-DXd + P als neue Erstlinienbehandlung für alle Patientinnen mit HER2-positivem a/mBC

In der Zwischenanalyse der DESTINY-Breast09-Studie (NCT04784715) verbesserte die Erstlinienbehandlung mit T-DXd + P laut den Studienautoren das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patienten mit HER2+ a/mBC im Vergleich zu THP signifikant, ohne dass neue Sicherheitssignale identifiziert wurden. Hier berichten die Autoren über die Ergebnisse in wichtigen Untergruppen, wobei sie sich auf Stratifizierungsfaktoren konzentrieren.

## Studiendesign

- Die Patienten hatten HER2+ (IHC 3+ oder ISH+) a/mBC ohne vorherige systemische Therapie und  $\leq 1$  Linie endokrine Therapie für a/mBC.
- Die Patienten mussten ein krankheitsfreies Intervall von  $>6$  Monaten zwischen (neo)adjuvanter Therapie und a/mBC aufweisen. Patientinnen mit Hormonrezeptor (HR)-Erkrankung konnten nach Absetzen von Taxanen oder sechs Zyklen T-DXd eine endokrine Therapie erhalten.
- Die Randomisierung (1:1:1) zu T-DXd + Placebo, T-DXd + P oder THP wurde nach De-novo-/rezidivierender

Erkrankung, HR+/-Status und nach dem Nachweis/ Nichtnachweis einer PIK3CA-Mutation (m) stratifiziert.

- Der primäre Endpunkt war das PFS gemäß einer verblindeten unabhängigen zentralen Überprüfung (BICR). Die bestätigte objektive Ansprechraten (ORR) gemäß BICR, die Ansprechdauer (DOR) gemäß BICR und die Sicherheit waren sekundäre Endpunkte.

## Behandlungsergebnisse

- Von den Patienten, die T-DXd + P ( $n=383$ ) oder THP ( $n=387$ ) zugewiesen wurden, hatten  $\sim 52\%$  eine de novo a/mBC,  $\sim 54\%$  einen HR+-Status und  $\sim 31\%$  eine nachgewiesene PIK3CAm.
- Die Ausgangsmerkmale waren über alle Behandlungen hinweg ausgewogen.
- Eine gleichzeitige endokrine Therapie wurde bei 13.5 % (T-DXd + P) gegenüber 38.3 % (THP) der Patienten mit HR+-Erkrankung angewendet.
- Zum Datenstichtag (26. Februar 2025) war das PFS mit T-DXd + P in allen Untergruppen pro Schicht länger als mit THP.

- T-DXd + P verbesserte auch konsistent die bestätigte ORR und DOR im Vergleich zu THP.
- Die Sicherheitsergebnisse in den Untergruppen entsprachen denen der Gesamtpopulation.

## Fazit

T-DXd + P zeigte einen klinisch bedeutsamen Wirksamkeitsvorteil gegenüber THP, unabhängig von der Krankheitsgeschichte oder dem HR- oder PIK3CAm-Status, ohne dass neue Sicherheitssignale auftraten. Die Ergebnisse stimmten mit denen der Gesamtpopulation überein und sprechen laut den Studienautoren für T-DXd + P als neue Erstlinienbehandlung für alle Patientinnen mit HER2-positivem a/mBC.

▼ TF

LBA18 - Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) + pertuzumab (P) vs taxane + trastuzumab + pertuzumab (THP) for patients (pts) with HER2+ advanced/metastatic breast cancer (a/mBC): additional analyses of DESTINY-Breast09 in key subgroups of interest. Sibylle Loibl (Neu-Isenburg, Deutschland), et al.

# Interview

Im Gespräch mit Prof. Dr. med. Stefan Aebi, Luzern



**?** Was war Ihr persönlicher «ESMO-Moment»?

Keiner, für mich war das ESMO 2025 guter Durchschnitt.

**?** Welche Resultate waren für Ihre tägliche Praxis potenziell practice changing?

Der Einsatz von Antikörper-Zytostatika-Konjugaten (ADCs) in früheren Linien, sogar in der adjuvanten Therapie bei Patientinnen mit Brustkrebs.

**?** Gab es überraschende Erkenntnisse – positiv oder negativ?

Vielleicht gibt es doch einen sinnvollen Einsatz einer Immuntherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem, sogenannt Platin-refraktärem Ovarialkarzinom wie in einer Presidential Session von Prof. Colombo gezeigt.

**?** Welche Studien im Bereich palliative Systemtherapie halten Sie für besonders relevant?

Wie erwähnt dürften ADCs eine wichtigere Rolle spielen und bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom in früheren Linien zum Einsatz kommen als bisher.

**?** Welche Fortschritte sehen Sie im adjuvanten/neoadjuvanten Bereich?

Einerseits ist es wahrscheinlich, dass ADCs in der adjuvanten Therapie bei HER2-positivem Mammakarzinom wichtig werden dürfte. Zum Einsatz der CDK4/6-Inhibitoren in der adjuvanten Therapie – sie sind sicher wirksam – stellt sich die Frage nach dem gesellschaftlichen Nutzen von kleinen Gewinnen an Wirksamkeit gegenüber den wirtschaftlichen Auswirkungen der Therapien.

**?** Gab es in Ihrem Fachgebiet spannende Entwicklungen zu Biomarkern oder molekularen Subgruppen?

Um bei den CDK4/6-Inhibitoren zu bleiben, denke ich, dass ein zuverlässiger, praktisch brauchbarer prädiktiver Marker den Einsatz dieser Substanzklasse wesentlich verbessern würde; leider ist bisher keiner bekannt.

**?** Wie beurteilen Sie die Bedeutung von Liquid Biopsies/ctDNA nach dem ESMO 2025?

Der Einsatz von molekularen Techniken zur Diagnose von minimalen Tumorresiduen wird in den nächsten Jahren die Begriffe «adjuvant», «Remission» und «Rezidiv» neu definieren. Sehr sorgfältige Denkarbeit ist nötig.

**?** Welche Schweizer Beiträge sind Ihnen aufgefallen?

Unter wichtiger Beteiligung aus der Schweiz zeigte Professor Peccatori, dass die Ergebnisse der Studie POSITIVE weiterhin vereinbar sind mit einer risikoarmen Unterbrechung der adjuvanten endokrinen Therapie bei jungen Patientinnen, die sich ein Kind wünschen.

**?** Wie übertragbar sind die am ESMO präsentierten Daten Ihrer Einschätzung nach auf den Schweizer Versorgungstag?

Wir sind in der glücklichen Lage nach wie vor über viel Geld zu verfügen, und es ist wichtig dieses so zu verwalten, dass die neuen Therapien wie bisher in der Regel in der Schweiz verfügbar bleiben. Insofern sind viele Ergebnisse in der Schweiz anwendbar, und ökonomische Überlegungen dürften künftig wichtiger werden.

▼ Eleonore E. Droux

## Brustkrebs

### Daten sprechen für die Gedatolisib-Kombinationstherapie als potenziellen neuen Behandlungsstandard

Bei HR+/HER2- ABC ist eine Resistenz gegen die endokrine Therapie (ET) der ersten Linie und die CDK4/6-Hemmung (CDK4/6i) häufig und betrifft wahrscheinlich den PI3K/AKT/mTOR (PAM)-Signalweg. Die Zugabe einer PAM-Hemmung (PAMI) mit Gedatolisib kann die Empfindlichkeit wiederherstellen und die Wirksamkeit im Vergleich zu PI3Kα-, AKT- und mTORC1-Inhibitoren verbessern (Rosetti 2024). In Phase 1b zeigte Geda/Palbo/Fulvestrant in 2L/3L eine ORR von 56%; eine mediane PFS von 12.9 Monaten und eine mediane OS von 33.9 Monaten (Layman 2024 & 2025).

#### Studiendesign

- Die randomisierte, offene Phase-3-Studie VIKTORIA-1 schloss Patientinnen mit HR+/HER2- ABC ein, deren Erkrankung während/nach CDK4/6i plus AI fortgeschritten war, und bewertete den PIK3CA-Status.
- Insgesamt 392 Patienten mit PIK3CA-WT-Erkrankung wurden randomisiert in 28-tägige Zyklen mit folgenden Medikamenten eingeteilt: Geda/Palbo/Fulvestrant (Triplet); Geda/Fulvestrant (Doublet) oder Fulvestrant.

- Die Dosierungen betragen Geda 180 mg IV QWx3; Palbo 125 mg QDx21; Fulvestrant 500 mg IM Q2W (Zyklus 1), dann Q4W.

#### Behandlungsergebnisse

- Zum Datenstichtag (30.5.2025) betrug die mediane Nachbeobachtungszeit 10.1 Monate.
- Die Topline-Ergebnisse zeigten, dass die Studie ihre primären Endpunkte erreichte, mit einer mPFS für die Dreifachkombination gegenüber Fulvestrant von 9.3 gegenüber 2.0 Monaten (HR, 0.24; 95 % CI, 0.17–0.35;  $P < 0.0001$ ) und der Zweifachkombination (7.4 gegenüber 2.0 Monaten; HR, 0.33; 95 % CI, 0.24–0.48;  $P < 0.0001$ ).
- Diese Zusammenfassung enthält bisher nicht veröffentlichte Daten: Konsistenz des PFS-Vorteils über vorab festgelegte Untergruppen hinweg;
- Ansprechen (ORR: 32 %, einschließlich 1 CR, [Triplet]; 28.3 % [Doppeltherapie]; und 1 % [Fulvestrant]); und
- vorläufige OS-Analyse (HR: 0.69, 95 % CI, 0.43–1.12 [Triplet] und 0.74, 95 % CI, 0.46–1.19 [Doppeltherapie]).

#### Verträglichkeit

- Die Sicherheitsprofile entsprachen im Allgemeinen denen der einzelnen Wirkstoffe, mit niedrigen Abbruchraten der zugewiesenen Therapie aufgrund behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse (2.3 % für Triplet; 3.1 % für Doublet).
- Die Inzidenz von Hyperglykämie betrug 9.2 % bzw. 11.5 %, mit einem Schweregrad von 3 bei 2.3 % der Patienten in beiden Geda-Gruppen.

#### Fazit

Diese Daten sprechen laut den Studienautoren für die Gedatolisib-Kombinationstherapie als potenziellen neuen Behandlungsstandard für die 2L-Behandlung von Patienten mit HR+/HER2-/PIK3CA WT ABC.

▼ TF

Sara A. Hurvitz (Seattle, Vereinigte Staaten von Amerika, CA), et al. LBA17 - Gedatolisib (geda) + fulvestrant ± palbociclib (palbo) vs fulvestrant in patients (pts) with HR+/HER2-/PIK3CA wild-type (WT) advanced breast cancer (ABC): First results from VIKTORIA-1



Verzenios® zur adjuvanten Behandlung von frühem HR+, HER2-, nodal-positivem Mammakarzinom mit hohem Rezidivrisiko#

**Verzenios®**  
abemaciclib  
A Lilly Medicine

DER EINZIGE CDK4/6-INHIBITOR MIT  
**NACHGEWIESENEM  
OS-VORTEIL**

BEI EINER BEHANDLUNGS-  
DAUER VON 2 JAHREN \*<sup>o,1</sup>

AKTUELLE  
DATEN!

**16,5%**

HR = 0,835 (95% Kl: 0,713-0,977)  
Nominal p = 0,0239

**Reduktion des Mortalitätsrisikos<sup>1</sup>**  
(Kohorte 1\*\*)

PP-AL-CH-0785/11.2025

\* Verzenios® ist in Kombination mit einer ET angezeigt für die adjuvante Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit HR+, HER2-, nodal-positivem Brustkrebs im frühen Stadium mit einem erhöhten Rezidivrisiko#. Bei prä- oder perimenopausalen Frauen sollte die endokrine Aromatasehemmer-Therapie mit einem LHRH-Agonisten (LHRH = Luteinising Hormone Releasing Hormone) kombiniert werden. # Hohes Rezidivrisiko definiert als ≥ 4 positive axilläre Lymphknoten oder 1–3 positive axilläre Lymphknoten und mind. eins der folgen-den Kriterien: Tumogröße ≥ 5 cm oder histologischer Grad 3.<sup>2</sup> Ein statistisch signifikanter OS-Vorteil wurde in der ITT-Population beobachtet, hauptsächlich beeinflusst durch Kohorte 1 (91 % der ITT). Verzenios® ist für Kohorte 1 zugelassen; die OS-Analyse in dieser Subgruppe war jedoch weder gepowert noch alpha-kontrolliert. Nach der primären IDFS-Analyse wurde der OS-Analyseplan nach Rücksprache mit den Zulassungsbehörden geändert, um die Anzahl der finalen Ereignisse von 390 auf 650 zu erhöhen und so eine Nachbeobachtungszeit von ≥ 5 Jahren sicherzustellen.<sup>1,3</sup> \*\*In Kohorte 1 waren 0,6 % der Patienten männlich. Die männliche Population war für die Schweizer Zulassung ausgeschlossen.

**CDK4/6** = cyclin-abhängige Kinasen 4 und 6; **ET** = endokrine Therapie; **HER2-** = humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2-negativ; **HR** = Hazard Ratio; **HR+** = Hormonrezeptor-positiv; **ITT** = intention-to-treat; **KI** = Konfidenzintervall; **OS** = Gesamtüberleben (overall survival).

1. Johnston S, et al. Overall Survival with Abemaciclib in Early Breast Cancer, Annals of Oncology (2025), doi: <https://doi.org/10.1016j.annonc.2025.10.005>

2. Fachinformation Verzenios®, [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch). 3. Rastogi P, et al. Journal of Clinical Oncology. 2024;42(9) (Incl Suppl Mat):987-993.

Fachpersonen können die Referenzen beim Unternehmen jederzeit anfordern.

Verzenios® (abemaciclib) film-coated tablets I: Temporarily authorized indication: Adjuvant treatment in combination with endocrine therapy (ET) of adult women with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)- negative, node-positive early breast cancer at high risk of relapse based on lymph node status, primary tumour size and tumour grade. In pre- or perimenopausal women, aromatase inhibitor endocrine therapy should be combined with a LHRH agonist. Permanent Indication: Treatment of postmenopausal women with HR+, HER2- 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. C: Hypersensitivity. W/P: For women who have not received any (neo-) adjuvant chemotherapy before, the available data is limited, because only 2% of women in the monotherapy study were included. No statistically significant overall survival benefit from abemaciclib was shown at temporary approval. Its impact on survival compared to later relapse treatment, or on subsequent advanced cancer therapies, remains unassessed. Neutropenia, infections, Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis, diarrhoea, increased aminotransferases, venous thromboembolism and arterial thromboembolic events occurred. Contains lactose. Verzenios can have an influence on the ability to drive and use machines. IA: Abemaciclib and its circulating active metabolites resulted in a down-regulation of CYPs' mRNA, including CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, and CYP3A4 in vitro. In a clinical drug interaction study in women with cancer, multiple doses of abemaciclib did not result in clinically meaningful changes in the pharmacokinetics of CYP1A2 (caffeine), CYP2C9 (S-warfarin), CYP2D6 (dextromethorphan) and CYP3A4 substrates (midazolam). The clinical effects of CYP2C8 and CYP2B6 down regulation are unknown. Abemaciclib is a substrate of CYP3A4, time dependent changes in pharmacokinetics of abemaciclib as a result of autoinhibition of its metabolism were not observed. When strong CYP3A4 inhibitors such as for example clarithromycin, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, posaconazole or voriconazole need to be co-administered, the dose of abemaciclib should be reduced. 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. Animal studies have shown reproduction toxicity. 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, diarrhea, nausea, abdominal pain, vomiting, stomatitis, alopecia, rash, pruritus, fatigue, pyrexia, increased ASAT/ALAT. Common: Lacrimation increase, venous thromboembolism, lymphopenia, Interstitial lung disease/pneumonitis, dry mouth, dry skin, muscular weakness. P: 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg: 28 and 56 film-coated tablets. Dispensing category A. Consult [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch) for further information. Eli Lilly (Suisse) SA, ch. des Coquelicots 16, CP 580, 1214 Vernier (GE). V12-2023

**Lilly**  
A MEDICINE COMPANY

## Brustkrebs

## Nach 7 Jahren zeigte Abemaciclib+ET einen anhaltenden IDFS- und DRFS-Vorteil

Eine zweijährige adjuvante Behandlung mit Abemaciclib+ET zeigte laut den Studienautoren bei Patientinnen (pts) mit HR+, HER2-, lymphknotenpositivem, hochriskantem EBC eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung hinsichtlich des invasionsfreien Überlebens (IDFS) und des fernmetastasenfreien Überlebens (DRFS) gegenüber einer alleinigen ET-Behandlung. Hier berichten die Autoren über das primäre OS (sekundärer Endpunkt) und aktualisierte IDFS- und DRFS-Daten.

## Studiendesign

- monarchE ist eine offene, randomisierte Phase-3-Studie bei Patienten mit HR+, HER2-, Hochrisiko-EBC.
- Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder mindestens 5 Jahre lang ET ± Abemaciclib in den ersten 2 Jahren.
- Hochrisikoreicher EBC wurde definiert als  $\geq 4$  positive axilläre Lymphknoten (ALN) oder 1–3 ALN + entweder Grad-3-Erkrankung und/oder Tumor  $\geq 5$  cm (Kohorte 1).
- Patientinnen mit 1–3+ ALN und zentralem Ki67  $\geq 20\%$  wurden in Kohorte 2 aufgenommen.
- Die Intent-to-treat-Population (ITT) bestand aus den Kohorten 1 (n=5120) und 2 (n=517).

## Behandlungsergebnisse

- In der ITT-Population (mediane Nachbeobachtungszeit: 6.3 Jahre) waren 301 Patienten in der Abemaciclib+ET-Gruppe und 360 Patienten in der ET-Gruppe verstorben.
- Die Zugabe von Abemaciclib zu ET reduzierte das Sterberisiko um 15.8 % gegen-

über ET (HR 0.84; 95 % CI, 0.72–0.98;  $P=0.027$ ) und erreichte damit die vorab festgelegte Signifikanzgrenze.

- Der OS-Vorteil war in allen vorab festgelegten Untergruppen konsistent.
- Der IDFS- und DRFS-Vorteil hielt bis zu 7 Jahre an (HR 0.73; 95 % CI, 0.66–0.82 bzw. 0.75, 0.66–0.84).
- Nach 7 Jahren betrug die IDFS 77.4 % unter Abemaciclib+ET gegenüber 70.9 % unter ET, und die DRFS betrug 80.0 % gegenüber 74.9 % (absoluter Vorteil: 6.5 % bzw. 5.1 %).
- Mehr Patienten in der ET-Gruppe (52 %) erhielten nachfolgend CDK4/6-Inhibitoren in jeder Linie bei metastasiertem Befund als in der Abemaciclib+ET-Gruppe (34 %).
- In Kohorte 1 stimmten IDFS, DRFS und OS mit der ITT-Population überein.
- Die Langzeit-Sicherheitsdaten stützten keine Bedenken hinsichtlich verzögter Toxizitäten.

## Fazit

Die Zugabe von 2 Jahren adjuvanter Abemaciclib-Therapie zu ET führte laut den Studienautoren zu einer statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen Verbesserung der OS gegenüber ET bei Patientinnen mit HR+, HER2-, lymphknotenpositivem, hochriskantem EBC. Nach 7 Jahren zeigte Abemaciclib+ET einen anhaltenden IDFS- und DRFS-Vorteil.

LBA13 - monarchE: Primary overall survival (OS) results of adjuvant abemaciclib + endocrine therapy (ET) for HR+, HER2-, high-risk early breast cancer (EBC). Stephen R. Johnston (London, Vereinigtes Königreich), et al.

## Brustkrebs

## Der Ki-67-Index prognostisch, aber nicht prädiktiv

Eine zweijährige adjuvante Therapie mit Abemaciclib (Abema) + endokriner Therapie (ET) verbesserte laut den Studienautoren das invasive krankheitsfreie Überleben (IDFS) gegenüber einer alleinigen ET bei Patientinnen (pts) mit HR+, HER2-, lymphknotenpositiver Hochrisikokrankheit.

Bei Patienten, die eine NAC erhielten, zeigte Abema + ET eine anhaltende Verbesserung des IDFS (HR: 0.65; 95 % CI: 0.54–0.73; 4-Jahres-IDFS-Raten: 81 % Abema + ET vs. 72 % ET allein,  $\Delta 9\%$ ). In der Intent-to-treat-Population war ein hoher Ki-67-Ausgangswert zwar mit einer schlechteren Prognose verbunden, jedoch wurde unabhängig vom Ki-67-Index ein Nutzen von Abema beobachtet.

Hier bewerten die Autoren den prognostischen und prädiktiven Wert des Ki-67-Index vor und nach der NAC sowie der Veränderungen des Ki-67-Index nach der NAC.

## Studiendesign

- Ki-67 wurde zentral bestimmt.
- Bei Patienten, die eine NAC erhielten, wurde der Ki-67-Index vor oder nach der NAC in Untergruppen nach Ki-67-Index (hoch  $\geq 20\%$ ; niedrig  $< 20\%$ ) und nach Veränderungen des Ki-67-Index nach der NAC bewertet.

## Baseline

- Insgesamt erhielten 2057/5637 (36.5 %) Patienten eine NAC.
- Der Ki-67-Index vor der NAC lag für 1359 Patienten vor (hoch, n=879; niedrig, n=480), von denen 579 Patienten einen Ki-67-Index nach der NAC hatten (hoch, n=118; niedrig, n=461).
- Die Ausgangsmerkmale und demografischen Daten waren über alle Behandlungsarme und Untergruppen hinweg ausgewogen.

## Behandlungsergebnisse

- Die 4-Jahres-IDFS-Raten zeigen, dass Patienten mit hohem Ki-67-Index vor und nach der NAC ein höheres Rezidivrisiko haben.
- Bei den Patienten, für die sowohl Ki-67- Ergebnisse vor als auch nach der NAC vorlagen, senkte die NAC den Ki-67-Index bei etwa 75 % der Tumoren mit hohem Ki-67-Index auf einen niedrigen Wert.
- Patienten, deren Tumoren nach der NAC einen hohen Ki-67-Index beibehielten, hatten das höchste Rezidivrisiko.
- Der Behandlungsnutzen von Abema + ET gegenüber ET allein war über alle Untergruppen hinweg konsistent, unabhängig vom Ki-67-Index oder Veränderungen des Ki-67-Index.

## Fazit

Der Ki-67-Index vor oder nach der NAC und die Veränderungen des Ki-67-Index nach der NAC waren laut den Studienautoren prognostisch für die Ergebnisse der Patienten, aber nicht prädiktiv für den Nutzen der Abema-Behandlung in monarchE, da der Nutzen von Abema zusätzlich zu ET in allen Gruppen beobachtet wurde.

## ▼ TF

295MO - MonarchE: Evaluation of prognostic and predictive value of Ki-67 index pre and post neoadjuvant chemotherapy (NAC) and changes following NAC. Miguel Martin (Madrid, Spanien), et al.

## Kommentar von Prof. Dr. med. Roger von Moos zu Abemaciclib

Beim diesjährigen ESMO-Kongress in Berlin präsentierte die monarchE-Studie (LBA13) erstmals überzeugende Gesamtüberlebensdaten für Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie bei Patientinnen mit HR-positivem, HER2-negativem, fruhem Brustkrebs und hohem Rückfallrisiko. Nach fast sieben Jahren Follow-up zeigte sich eine signifikante Reduktion der Mortalität um rund 16 % (HR 0.84;  $p=0.027$ ) – der erste Beweis, dass eine CDK4/6-Inhibition im adjuvanten Setting nicht nur Rückfälle verzögert, sondern auch das Überleben verlängert.

Parallel dazu bestätigten ergänzende Analysen (Abstract 295MO) den anhaltenden Vorteil im krankheitsfreien (IDFS) und fernmetastasenfreien Überleben (DRFS) – mit absoluten Zugewinnen von etwa 6 % bzw. 5 % nach sieben Jahren. Diese Ergebnisse stützen die Hypothese, dass eine frühe und konsequente Zellzyklusblockade mikrometastatische Erkrankung langfristig kontrollieren kann.

Für die klinische Praxis bedeutet das: Abemaciclib + endokrine Therapie sollte bei Hochrisiko-Patientinnen ( $\geq 4$  positive Lymphknoten, hoher Ki-67 oder grosse Primär-

tumoren) künftig als Standard gelten. Der Nutzen ist klinisch relevant, die Toxizität handhabbar. Entscheidend wird aber eine präzisere Patientenselektion sein – basierend auf prädiktiven molekularen Markern, die jene identifizieren, die am meisten profitieren, und gleichzeitig Übertherapie vermeiden.

Diese Resultate markieren einen wichtigen Fortschritt hin zu einer kurativ orientierten, biologisch gesteuerten Therapie. Zugleich werfen sie Fragen auf, wie ein globaler Zugang bei relevanten Kosten und einem steigenden Bedarf an Betreuung und Nachsorge umgesetzt werden kann. Innovative Ansätze in der Versorgungsstruktur werden nötig sein, um einer grossen Zahl von Patientinnen, die potenziell von dieser Therapie profitieren können, den Zugang auch zu ermöglichen. Dabei könnten integrierte Netzwerke bis hin zu digitalen Betreuungsmodellen und Oncology@home Lösungsansätze bieten. Der eigentliche Erfolg von Abemaciclib wird sich letztlich daran messen lassen, wie gut Wissenschaft, Versorgung und Wirtschaftlichkeit in Einklang gebracht werden können in einer Welt der zunehmend knapperen Ressourcen.



## Brustkrebs

## GIRE + E könnte eine neue wirksame Behandlungsoption im Post-CDK4/6i-Setting darstellen

CDK4/6i + endokrine Therapie (ET) ist laut den Studienautoren die Standard-Erstlinientherapie (SOC) für Patientinnen mit ER+, HER2- aBC, aber die wirksamen Optionen nach CDK4/6i sind begrenzt. GIRE und E zielen auf die ER- und PI3K/AKT/mTOR-Signalwege ab, die an der ET-Resistenz beteiligt sind.

evERA BC (NCT05306340) ist eine globale, randomisierte, offene Studie.

## Studiendesign

- Die Patientinnen hatten ER+, HER2- aBC mit Krankheitsprogression (PD) oder Rezidiv während/nach CDK4/6i + ET.
- Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 zu einmal täglich oral 30 mg

GIRE + 10 mg E oder SOC ET (Exemestan/Fulvestrant/Tamoxifen) + E bis zur PD oder inakzeptabler Toxizität.

- Ko-primäre Endpunkte: Vom Prüfer bewertetes progressionsfreies Überleben (INV-PFS; RECIST v1.1) bei Patienten mit nachweisbarer ESR1-Mutation (m) und der Intent-to-treat-Population (ITT). Das Gesamtüberleben (OS) war ein sekundärer Endpunkt.

## Behandlungsergebnisse

- 373 Patienten wurden randomisiert; 183 zu GIRE + E und 190 zu SOC ET + E.
- Der Datenstichtag war der 16. Juli 2025; die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 18.6 Monate. ~55% der Patienten hatten eine ESR1m.

## Verträglichkeit

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (UE) waren Stomatitis (47.3 % in der GIRE + E-Gruppe [n=182] gegenüber 48.9 % in der SOC ET + E-Gruppe [n=186]), Durchfall (26.9 % gegenüber 22.6 %) und Anämie (23.6 % gegenüber 21.0 %). Die häufigsten Nebenwirkungen des Grades 3/4 waren Anämie (6.0 % vs. 8.6 %), Hypokaliämie (3.8 % vs. 2.7 %), Pneumonie (1.6 % vs. 4.3 %) und Stomatitis (2.7 % vs. 3.2 %).

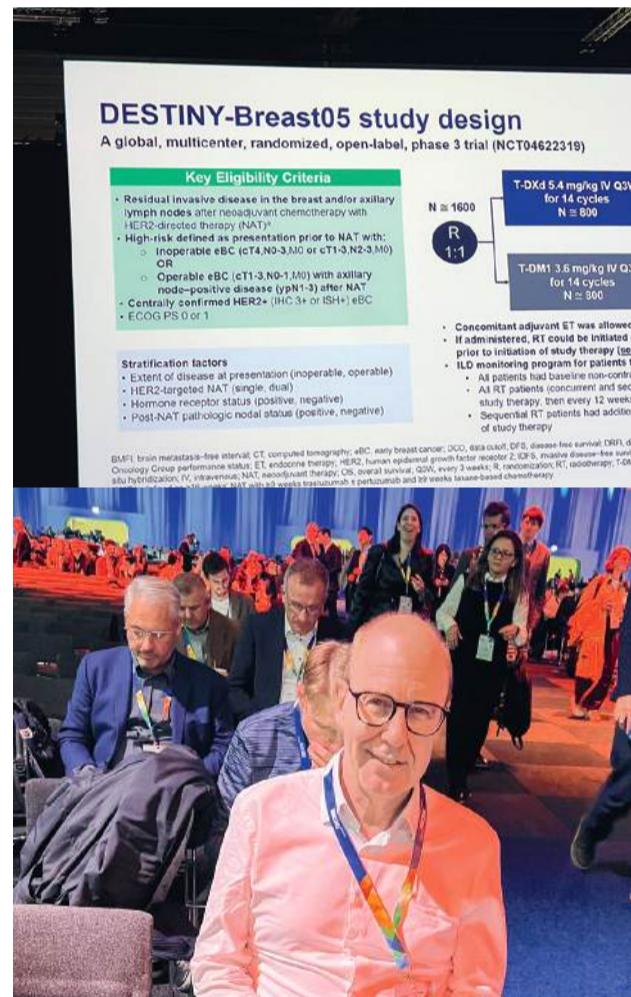
Bradykardie Grad 1 wurde berichtet (3.8 % vs. 0.5 %), ohne dass es zu Unterbrechungen/Abbruch der Behandlung kam. 8.2 % bzw. 6.5 % der Patienten brachen die Behandlung mit GIRE bzw. SOC ET aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

## Fazit

GIRE + E zeigte laut den Studienautoren statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen des INV-PFS bei ER+, HER2- aBC nach CDK4/6i, sowohl in der ESR1m- als auch in der ITT-Patientengruppe. Das Sicherheitsprofil von GIRE + E war kontrollierbar, ohne dass unerwartete Befunde auftraten. GIRE + E könnte laut den Studienautoren eine neue wirksame Behandlungsoption im Post-CDK4/6i-Setting darstellen.

▼TF

Erica Mayer (Boston, Vereinigte Staaten von Amerika), et al. LBA16 – Giredestrant (GIRE), an oral selective oestrogen receptor (ER) antagonist and degrader, + everolimus (E) in patients (pts) with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer (ER+, HER2- aBC) previously treated with a CDK4/6 inhibitor (i): Primary results of the Phase III evERA BC trial



## Brustkrebs

## Ergebnisse stützen möglicherweise TILs als Biomarker zur Steuerung der Immuntherapie bei TNBC

## Brustkrebs

## Ergebnisse stützen möglicherweise TILs als Biomarker zur Steuerung der Immuntherapie bei TNBC

Die Autoren untersuchten die Wirksamkeit von adjuvantem Avelumab entsprechend den TILs bei Patienten mit TNBC mit hohem Rückfallrisiko in der A-BRAVE-Studie.

## Studiendesign

- Die Phase-III-Studie A-BRAVE randomisierte 466 Patienten mit hochriskantem TNBC im Frühstadium zu einer einjährigen Behandlung mit Avelumab oder zur Beobachtung nach Operation und neoadjuvanter/adjuvanter Chemotherapie.
- Definition des hohen Risikos: hohe Krankheitslast bei primärer Operation (n=83, Stratum A) oder invasive Restkrankung nach NACT (n=383, Stratum B).
- Die TILs wurden zentral bewertet: Baseline-TILs (BSL) an behandlungsnaiven Tumorproben, RD-TILs an chirurgischen Proben nach NACT (Stratum B).
- Hier berichten die Autoren über das DDFS nach BSL-TILs und nach kombinierten BSL-TILs und RD-TILs in Stratum B und untersuchen Wechselwirkungen mit der Behandlung.

## Behandlungsergebnisse

- BSL-TILs waren mit DDFS assoziiert: adj. HR 0.93, 95% CI 0.88–0.98, p=0.011 für jede 5%ige Zunahme; 3-Jahres-DDFS-Rate 71.2 % für BSL-TILs <30 % und 82.2 % für BSL-TILs >30 %, p=0.017.

- RD-TILs stratifizierten die DDFS in Stratum B weiter: 3-Jahres-DDFS 77.5 % für BSL-TILs >30 % und beliebige RD-TILs, 82.5 % für BSL-TILs <30 % und RD-TILs >10 %, 60.1 % für BSL-TILs <30 % und RD-TILs <10 %, p<0.001.
- Patienten mit BSL-TILs >30 % profitierten signifikant von Avelumab, was bei Patienten mit BSL-TILs <30 % nicht der Fall war, mit signifikantem Test für Interaktion in Stratum B.
- In Stratum B bei Patienten mit BSL-TILs <30 % gab es eine signifikante Interaktion zwischen Behandlung und RD-TILs: Avelumab verbesserte die DDFS bei RD-TILs <10 %, während es bei RD-TILs >10 % mit einem numerisch schlechteren Ergebnis assoziiert war.

## Fazit

Die Wirksamkeit von adjuvantem Avelumab bei hochriskantem TNBC unterschied sich laut den Studienautoren je nach BSL-TIL-Spiegel. Bei Patienten mit Restkrankheit nach NACT lieferten RD-TILs weitere Informationen sowohl zur Prognose als auch zur Vorhersage der Wirksamkeit von Avelumab. Vorbehaltlich der Validierung stützen diese Ergebnisse TILs als Biomarker zur Steuerung der Immuntherapie bei TNBC.

323MO - Efficacy of adjuvant anti-PD-L1 avelumab by tumor infiltrating lymphocytes (TILs) for high-risk triple-negative breast cancer in the phase III A-BRAVE trial. John P. Crown (Dublin, Irland), et al.

▼TF

## Brustkrebs

## Giredestrant mit überlegener antiproliferativer Aktivität im Vergleich zu Tam bezüglich Ki67-Reduktion

Giredestrant ist laut den Studienautoren ein wirksamer, nichtsteroidaler, oraler selektiver ER-Degrader (SERD) und Antagonist mit Antitumoraktivität bei Patientinnen (pts) mit ER+/HER2- fortgeschrittenem Brustkrebs. Bei prä- und perimenopausalen Frauen wird es in Kombination mit Gonadotropin-Releasing-Hormon (GnRH)-Analoga verabreicht. EMPRESS (NCT05659563) untersuchte, ob eine kurzfristige präoperative Giredestrant-Gabe ohne GnRH-Analoga bei der Reduzierung von Ki67 bei prämenopausalen ER+/HER2- EBC-Pt.n überlegen ist.

## Studiendesign

- Es handelt sich um eine multizentrische, internationale, offene, randomisierte Phase-II-Studie, die in Spanien und Frankreich durchgeführt wurde.

- Teilnahmeberechtigt waren Patientinnen mit unbehandeltem ER+/HER2- EBC (cT1–T3, N0–1, Ki67 ≥ 10 % lokal bewertet).
- Die Patientinnen wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten täglich entweder 30 mg Giredestrant oral oder 20 mg Tamoxifen oral. Nach 15 Tagen (D) wurde eine Operation oder eine Brustbiopsie durchgeführt.
- Der primäre Endpunkt war die absolute Ki67-Veränderung vom Ausgangswert bis zum Tag 15 bei Patientinnen mit zentral bestätigtem Ki67 ≥ 10 %.

## Baseline

- Zwischen Juli 2023 und Dezember 2024 wurden 92 Patientinnen aus 20 Zentren in die Studie aufgenommen (46 Patientinnen in jeder Gruppe).

- Die Ausgangsmerkmale waren zwischen den beiden Gruppen gut ausgeglichen. Behandlungsergebnisse
- Zum Zeitpunkt des Datenstops (30. Januar 2025) hatten 41 Patientinnen in Gruppe A und 44 in Gruppe B die Studienbehandlung abgeschlossen.
- Die absolute Veränderung von Ki67 vom Ausgangswert bis zum Tag 15 betrug –14.5 (95 % Kl: –17.5, –13) mit Giredestrant und –10.0 (95 % Kl: –12.3, –8.5) mit Tam (p=0.002), womit der primäre Endpunkt erreicht wurde.
- Die vollständige Zellzyklusarrestierungsrate am Tag 15 war bei Giredestrant numerisch höher als bei Tam (17.5 % gegenüber 4.5 %, p=0.074).
- Die Behandlung mit Giredestrant führte ausserdem zu einer starken und signifi-

kanten Abnahme der ER- (p <0.001) und PgR-Expression (p <0.001) zwischen Baseline und Tag 15.

- Weitere Endpunkte werden auf der Tagung vorgestellt.

## Fazit

Giredestrant, das ohne LHRH-Analoga verabreicht wurde, zeigte laut den Studienautoren bei prämenopausalen Frauen mit ER+/HER2- EBC eine überlegene antiproliferative Aktivität im Vergleich zu Tam in Bezug auf die Ki67-Reduktion.

▼TF

Antonio Llombart Cussac (Valencia, Spanien), et al. 294MO - Preoperative window-of-opportunity study with giredestrant or tamoxifen (tam) in premenopausal women with estrogen receptor-positive (ER+)/human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) and Ki67 ≥ 10 % early breast cancer (EBC): The EMPRESS study

## Brustkrebs

## Potenzielle neue SOC:T-DXd erweiterte seine Überlegenheit auf die postneoadjuvante Resterkrankung bei frühem HER2–positivem Brustkrebs

Patientinnen mit HER2–positivem Brustkrebs im Frühstadium, bei denen nach neoadjuvanter Therapie noch invasive Tumorzellen vorhanden sind, haben laut den Studienautoren ein hohes Rezidivrisiko, was einen erheblichen ungedeckten Bedarf deutlich macht.

Die Autoren präsentieren die Ergebnisse einer Zwischenanalyse der DESTINY-Breast05-Studie (NCT04622319), einer offenen Phase-3-Studie zum Vergleich von T-DXd nach neoadjuvanter Therapie mit der Standardtherapie (SOC) T-DM1 bei HER2–positivem Brustkrebs im Frühstadium.

## Studiendesign

- Patientinnen mit invasivem HER2–positivem Brustkrebs nach neoadjuvanter Therapie, bestehend aus einer Taxan-basierten Chemotherapie und einer Anti-HER2-Therapie, und mit hohem Rezidivrisiko\* wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder 5.4 mg/kg T-DXd oder 3.6 mg/kg T-DM1 einmal alle drei Wochen über 14 Zyklen.
- Der primäre Endpunkt war die IDFS. Der wichtigste sekundäre Endpunkt war die DFS; weitere Endpunkte waren das Gesamtüberleben, das fernmetastasenfreie Intervall, das hirnmetastasenfreie Intervall (BMFI) und die Sicherheit.

## Behandlungsergebnisse

- Zum Zeitpunkt des Datenstichtags (2. Juli 2025) wurden 1635 Patientinnen randomisiert und erhielten entweder T-DXd (n=818) oder T-DM1 (n=817).
- Die mediane Studiendauer betrug 29.9 Monate mit T-DXd und 29.7 Monate mit T-DM1.
- Der IDFS- und DFS-Vorteil von T-DXd gegenüber T-DM1 war statistisch signifikant (HR jeweils 0.47;

- die BMFI-Verbesserung mit T-DXd war klinisch bedeutsam (HR 0.64; 95 % CI 0.35–1.17).

## Verträglichkeit

- Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs) des Grades  $\geq 3$  traten bei 50.6 % der Patienten unter T-DXd und bei 51.9 % der Patienten unter T-DM1 auf;
- eine als arzneimittelbedingt eingestufte interstitielle Lungenerkrankung trat bei 9.6 % (n=2 Grad 5) bzw. 1.6 % der Patienten (0 Grad 5) auf und war meist vom Grad 1 oder 2.
- TEAEs im Zusammenhang mit Todesfällen traten bei 0.4 % (n=3) bzw. 0.6 % (n=5) der Patienten auf.

## Fazit

T-DXd zeigte einen statistisch signifikanten und klinisch bedeutsamen IDFS- und DFS-Vorteil gegenüber T-DM1 und erweiterte seine Überlegenheit auf die postneoadjuvante Resterkrankung bei Patientinnen mit HER2–positivem Brustkrebs im Frühstadium, was es laut den Studienautoren zu einer potenziellen neuen SOC macht. Die Sicherheit von T-DXd war im Allgemeinen gut handhabbar, ohne dass neue Sicherheitssignale auftraten.

Charles E. Geyer (Pittsburgh, Vereinigte Staaten von Amerika), et al.

▼TF

LBA1 - Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (pts) with high-risk human epidermal growth factor receptor 2-positive (HER2+) primary breast cancer (BC) with residual invasive disease after neoadjuvant therapy (tx). Interim analysis of DESTINY-Breast05

## Brustkrebs

## Ergebnisse sprechen für neoadjuvantes T-DXd-THP als potenzielles neues Anthracyklin-freies Schema mit verbesserter Wirksamkeit und geringerer Toxizität

Die derzeitige neoadjuvante HER2+ eBC SOC ist H + P gleichzeitig oder in Folge mit einer Polychemotherapie. Die Autoren berichten über neoadjuvantes T-DXd oder T-DXd-THP im Vergleich zu dosisintensivem Doxorubicin + Cyclophosphamid (ddAC)-THP in einer multizentrischen, offenen, randomisierten Phase-3-Studie. Im März 2024 empfahl das unabhängige Datenüberwachungskomitee, die Rekrutierung für T-DXd allein zu beenden; die Daten in diesem Arm werden bei der Präsentation vorgestellt.

## Studiendesign

- Erwachsene mit unbehandeltem Hochrisiko-HER2+ eBC ( $\geq T3$ , lymphknotenpositiv [N1–3] oder entzündlich) wurden randomisiert T-DXd (5.4 mg/kg alle 3 Wochen [8 Zyklen]), T-DXd-THP (T-DXd [4 Zyklen], gefolgt von T QW + H Q3W + P Q3W [4 Zyklen]) oder ddAC-THP (A + C Q2W [4 Zyklen], gefolgt von THP [4 Zyklen]) randomisiert.
- Der primäre Endpunkt war das pathologische vollständige Ansprechen (pCR; ypT0/Tis ypN0). Sekundäre Endpunkte waren das ereignisfreie Überleben (EFS) und die Sicherheit.

## Behandlungsergebnisse

Bis zum 12. März 2025 wurden 321 (T-DXd-THP) und 320 (ddAC-THP) Patientinnen randomisiert.

- Die pCR-Raten betrugen 67.3 % (T-DXd-THP) und 56.3 % (ddAC-THP; ΔpCR-Rate 11.2 % [95 % CI 4.0, 18.3; P=0.003]) mit einer Verbesserung bei HR+ (61.4 % [145/236] T-DXd-THP vs. 52.3 % [123/235] ddAC-THP) und HR- (83.1 % [69/83] T-DXd-THP vs. 67.1 % [57/85] ddAC-THP) Gruppen beobachtet.

- Zum Zeitpunkt des Datenstichtags zeigte T-DXd-THP im Vergleich zu ddAC-THP einen frühen günstigen EFS-Trend.

## Verträglichkeit

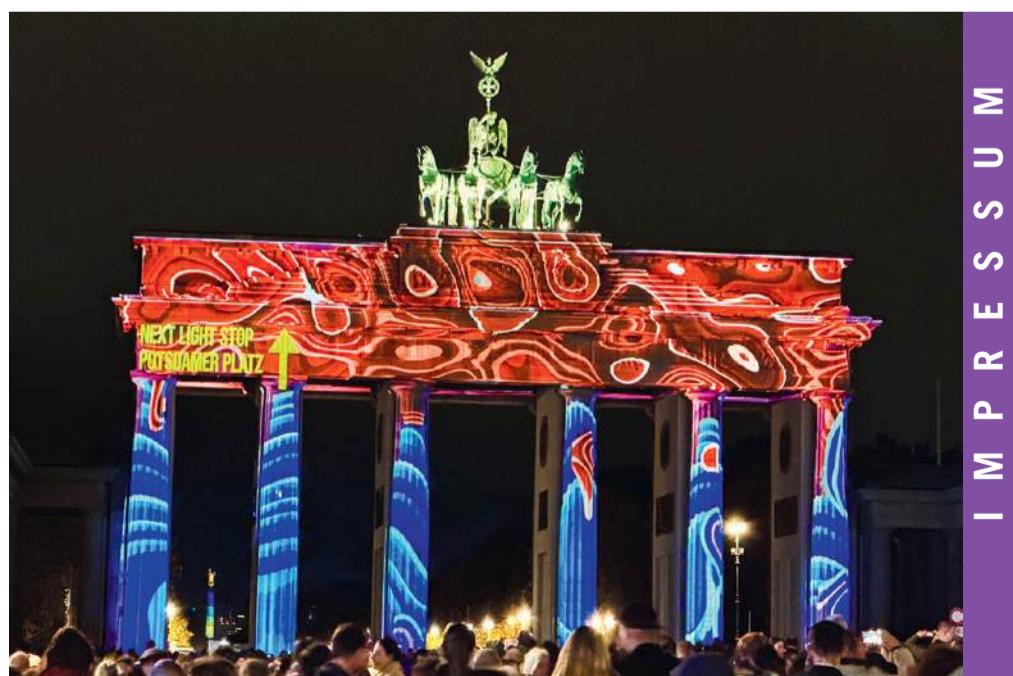
- Die Rate der unerwünschten Ereignisse  $\geq$  Grad 3 betrug 37.5 % (T-DXd-THP) gegenüber 55.8 % (ddAC-THP).
- AESIs waren arzneimittelbedingte interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) / Pneumonitis (4.4 % T-DXd-THP vs. 5.1 % ddAC-THP) und linksventrikuläre Dysfunktion (1.9 % T-DXd-THP vs. 9.0 % ddAC-THP).
- In keiner der beiden Gruppen verhinderte eine AE eine Operation.

## Fazit

- Neoadjuvantes T-DXd-THP zeigte eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung der pCR, einen frühen günstigen EFS-Trend und ein verbessertes Sicherheitsprofil im Vergleich zu ddAC-THP. Diese Ergebnisse sprechen laut den Studienautoren für neoadjuvantes T-DXd-THP als potenzielles neues Anthracyklin-freies Schema mit verbesserter Wirksamkeit und geringerer Toxizität im Vergleich zu ddAC-THP für Patientinnen mit hochriskantem HER2+ eBC.

▼TF

Nadia Harbeck (München, Deutschland), et al.  
2910 - DESTINY-Breast11: Neoadjuvant trastuzumab deruxtecan alone (T-DXd) or followed by paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab (T-DXd-THP) vs SOC for high-risk HER2+ early breast cancer (eBC)



## IMPRESSION

## 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 &amp; PUBLIZISTISCHE LEITUNG

Eleonore E. Droux

## WISSENSCHAFTLICHE LEITUNG

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen (WFR)

## REDAKTION

Eleonore E. Droux  
Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen (WFR)  
lic. phil. Christoph Sulser

## BERICHTERSTATTUNG

Dr. med. Thomas Ferber (TF)  
Eleonore E. Droux (ED)

## COPYRIGHT

Aerzteverlag **medinfo** AG Erlenbach.  
Alle Rechte beim Verlag.  
Nachdruck, Kopien von Beiträgen und Abbildungen, auch auszugsweise, nur mit schriftlicher Genehmigung des Verlags.

## GERICHTSSTAND &amp; ERFÜLLUNGSPORT

Zürich

## DRUCK:

Werner Druck & Medien AG  
Leimgrabenweg 9 • 4053 Basel

## ISSN:

1664-8390

Beilage zu «info@ONCO-SUISSE»



# PUSH THE PARADIGM

ENHERTU® IS ADVANCING THE ROLE OF HER2-DIRECTED TREATMENT IN SOLID TUMORS<sup>1</sup>

## NOW APPROVED IN THE FOLLOWING INDICATIONS<sup>1</sup>



**HER2+ mBC**  
DESTINY-Breast01-03



**HER2+ aGC/GEJ**  
DESTINY-Gastric01 & 02



**HER2+ solid tumors**  
DESTINY-PanTumor02, DESTINY-Lung01, DESTINY-CRC02

**NOW APPROVED**

**HER2-low mBC**  
DESTINY-Breast04

**HER2-low & ultralow mBC**  
DESTINY-Breast06

**NOW APPROVED**

**ENHERTU®**  
trastuzumab deruxtecan

HER2-low was referred to as HER2 IHC 1+ or 2+ with negative results on ISH. HER2-ultralow (HER2 IHC 0 with membrane staining of any intensity in ≤ 10% of tumor cells) was referred to as HER2 IHC > 0 to < 1+ in the DESTINY-Breast06 protocol.<sup>1</sup> aGC: advanced gastric cancer; CRC: colorectal cancer; GEJ: gastroesophageal junction; HER2: human epidermal growth factor receptor 2; HR+: hormone receptor- positive; IHC: immunohistochemistry; ISH: in situ hybridization; mBC: metastatic breast cancer.

1. ENHERTU® SmPC, [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch). Professionals can request the reference mentioned from Daiichi Sankyo (Switzerland) AG or AstraZeneca AG.

EnherTU® 100 mg powder for concentrate for solution for infusion

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

HER2-targeted antibody-drug conjugate. **C:** Trastuzumab deruxtecan 100 mg. **I:** *Breast Cancer: HER2-positive:* EnherTU as monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive breast cancer who have received one or more prior anti-HER2-based regimens, incl. trastuzumab and a taxane, and had a progression either in the metastatic setting or within 6 months after finalisation of an adjuvant or neoadjuvant therapy. *HER2-low and HER2-ultralow:* EnherTU as monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic hormone receptor positive (HR+), HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) or HER2-ultralow (IHC 0 with membrane staining) breast cancer whose disease in the metastatic setting has progressed under one or more endocrine therapies and for whom a further endocrine therapy in the next line of therapy is not an option, or HER2-low (IHC 1+ or IHC 2+/ISH-) breast cancer who have received prior chemotherapy in the metastatic setting or developed disease recurrence during or within 6 months of completing adjuvant chemotherapy. Patients with HR+ breast cancer must additionally have received or be ineligible for endocrine therapy. *Gastric cancer (temporary authorisation):* EnherTU as monotherapy for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic HER2-positive gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma who have disease progression on or after a first-line regimen with trastuzumab and chemotherapy. *Other Unresectable or Metastatic Solid Tumors (temporary authorisation):* EnherTU as monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic HER2-positive (IHC3+) solid tumors who show progression after at least one prior systemic treatment and who have no satisfactory alternative treatment options. EnherTU has not been studied in patients with sarcomas and primary CNS tumors. **D:** Breast cancer and other unresectable or metastatic solid tumors: 5.4 mg/kg; Gastric cancer: 6.4 mg/kg; 1x every 3 weeks, until disease progression or unacceptable toxicity. For dose modifications for adverse reactions or in special patient populations, see information for professionals. **CI:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **WP:** ILD/pneumonitis; neutropenia; left ventricular ejection fraction decrease; embryo-fetal toxicity; patients with moderate or severely impaired liver function. **IA:** No clinically meaningful interaction is expected with medicinal products that are inhibitors of P-glycoprotein (P-gp), MATE2-K, MRP1 or BCRP transporters or that are substrates of OAT1 or OATP1B1 transporters. **Common ADR:** Most common ADRs: nausea, fatigue, anaemia, vomiting, neutropenia, decreased appetite, alopecia, constipation, diarrhoea, transaminases increased, thrombocytopenia, leukopenia and musculoskeletal pain. Most common serious ADRs: ILD/pneumonitis, pneumonia, vomiting, anaemia, nausea, fatigue, decreased appetite and thrombocytopenia. **P:** Packs containing 1 vial; List: A. **MAH:** Daiichi Sankyo (Schweiz) AG, Zürich.

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. For detailed information, see <http://www.swissmedicinfo.ch>. ENH/23/0122\_CH\_06/2025\_EN