

Highlights der BMS-Future Talks



Beim „Future Talks“-Event von BMS am 27. und 28. 9. 2024 in Wien gaben führende Expert:innen aus Onkologie und Hämatologie wertvolle Einblicke in aktuelle Forschungserkenntnisse und Zukunftsperspektiven der Krebsmedizin. Im Fokus standen innovative Therapien und richtungsweisende Trends, die die Behandlungsmöglichkeiten für Krebspatient:innen nachhaltig beeinflussen könnten. Die wichtigsten Highlights haben wir in SPECTRUM Onkologie für Sie zusammengefasst.

Redaktion: Dr.ⁱⁿ Katharina Ostermann, Dr.ⁱⁿ Christine Rous

Session Onkologie 1

Protein Degradier – vom Labor in die Praxis

Beim Konzept der small molecule-Inhibitoren, die derzeit in der klinischen Praxis Anwendung finden, handelt es sich um eine „occupancy driven pharmacology“: Der Wirkstoff bindet an ein Enzym und blockiert dessen aktives Zentrum, wodurch die biochemische Aktivität eines Proteins inhibiert wird¹. Dieser Ansatz ist effektiv, erfordert jedoch eine kontinuierliche Medikamentengabe, um Bindungsstellen dauerhaft zu besetzen². Zudem sind viele krankheitsrelevante Proteine auf diese Weise nicht ansteuerbar³. Die „event-driven pharmacology“ verfolgt hingegen das Ziel, ein Molekül zu entwickeln, das ein Zielprotein bindet und dessen Abbau initiiert. Anstelle einer Inhibierung findet so ein gezielter Abbau des krankheitsrelevanten Proteins statt. Dies hat laut Astrid Fauster, PhD, BMS, Disease Area Specialist Oncology, mehrere Vorteile: Weniger Medikation ist nötig, da es sich um einen katalytischen Prozess handelt, und es können mehr Proteine angegriffen werden, was das „druggable proteome“ erweitert¹. Zusätzlich wird die Notwendigkeit einer dauerhaften Wirkstoffexposition minimiert, und die Gefahr einer

schnellen Resistenzentwicklung sinkt⁴. Die Entwicklung von Protein Degradern (PD) basiert auf dem Verständnis, wie Zellen überflüssige Proteine abbauen. Diese Degradierung erfolgt über das Ubiquitin-Proteasom-System, wobei das Enzym E3-Ligase eine Schlüsselrolle einnimmt. Die hohe Spezifität des Systems wird durch mehr als 600 Ubiquitin-Ligasen gewährleistet⁵. Für die zielgerichtete Protein-Degradierung werden klinisch zwei Modalitäten eingesetzt: Molecular Glues und

heterobifunktionale Degradier (Abb. 1)². Molecular Glues binden an die E3-Ligase oder das Target und kreieren eine neue Bindungsoberfläche (Neo-Interface), die eine Interaktion mit dem Zielprotein ermöglicht. Sie sind klinisch validiert⁶ und erlauben die Degradierung auch solcher Proteine, die kein aktives Zentrum besitzen, wie z.B. Transkriptionsfaktoren². Heterobifunktionale Degradier bestehen aus zwei Komponenten, die durch Annäherung eine Interaktion zwischen der E3-Ligase

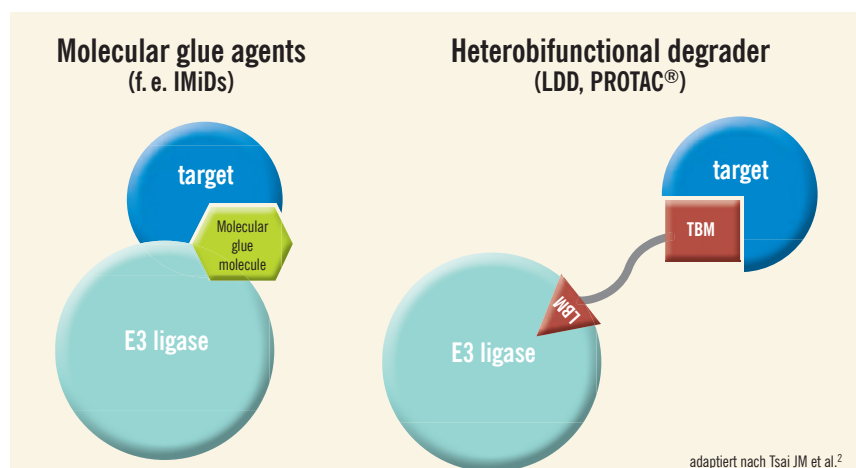


Abb.: Molecular glues und heterobifunktionale Degradier

und dem Zielprotein ermöglichen. Prinzipiell kann jedes Protein, für das ein Ligand existiert, durch heterobifunktionale Degradierer angesteuert werden. Aufgrund ihrer molekularen Größe und Pharmakokinetik sind sie jedoch schwieriger in eine medikamentöse Anwendung zu überführen als Molecular Glues⁶.

PD sind insbesondere bei therapieresistenten Tumoren vielversprechend, z.B. beim androgenrezeptorabhängigen Prostatakarzinom (ARPC), bei dem es häufig zur Resistenzbildung durch Überexpression oder Mutationen des Targets kommt. Der für das ARPC entwickelte heterobifunktionale Degradierer BMS-986365 nutzt einen dualen Wirkmechanismus: Er kombiniert die kompetitive Hemmung des Androgenrezeptors (AR) mit einer E3-Ligase-Bindung, die zur irreversiblen Degradierung

des AR im Proteasom führt. In Xenograft-Modellen hat sich dieser Ansatz bereits als vielversprechend erwiesen: In Zellen von metastasierten PC-Patient:innen mit ARPI-Resistenz führte der Einsatz von BMS-986365 zu einer effektiven Tumorsuppression⁷. Aktuelle First-in-Human-Studien zu PD richten sich auf die Targets des Östrogen- und Androgenrezeptors mit dem Ziel, diese neue Wirkweise in Phase-II- und -III-Studien für Patient:innen verfügbar zu machen.

„Redefining the druggable space“: Mit PD wird es möglich sein, bisher schwer zugängliche Targets anzugehen, wie z.B. Proteine mit ausschließlich strukturellen Funktionen oder Proteinaggregate bei neurodegenerativen Erkrankungen. Auch Proteine ohne aktives Zentrum können mit

PD adressiert und Resistenzmutationen, Gen-Amplifikationen und Proteinüberexpressionen umgangen werden³. Die zukünftige Entwicklung zielt auf Kompartiment-spezifische Degradierer⁴, Entdeckung und Modulierung neuer Molecular Glues^{8–10} sowie alternative Degradationspfade¹¹ ab, sodass insgesamt eine Erweiterung des therapeutischen Feldes in unterschiedlichen Krankheitsbildern zu erwarten ist.

1. Han Z et al., *Curr Opin Chem Biol* 2020; 56: 35–41
2. Tsai JM et al., *Nat Rev Mol Cell Biol* 2024; 25 (9): 740–57
3. Békés M et al., *Nat Rev Drug Discov* 2022; 21 (3): 181–200
4. Dale B et al., *Nat Rev Cancer* 2021; 21 (10): 638–54
5. Li W et al., *PLoS One* 2008; 3 (1): e1487
6. Singhal S et al., *N Engl J Med* 1999; 341 (21): 1565–71
7. Xu S et al., *American Association for Cancer Research (AACR). San Diego, CA; 2024, Abstract N002*
8. Han T et al., *Science* 2017; 356: eaal3755
9. Uehara T et al., *Nat Chem Biol* 2017; 13: 675–80
10. Ting TC et al., *Cell Rep* 2019; 29: 1499–1510 e1496
11. Zhao L et al., *Signal Transduct Target Ther* 2022; 7 (1): 113

Radiopharmazeutika – Strategieänderung beim Prostatakarzinom

Der derzeitige Therapiestandard beim metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinom (HSPC) ist laut Univ.-Prof. Dr. Gero Kramer, Universitätsklinik für Urologie, AKH Wien, eine Intensivierung der Therapie – die Triple-Kombination von Androgendeprivation (ADP), neuen Hormonen und Chemotherapie hat in Phase-III-Studien zu einer signifikanten Überlebensverlängerung geführt^{1, 2}. Im progredienten Setting des metastasierten, kastrationsresistenten PC (mCRPC) hat das alternative Therapiekonzept der Radioligandentherapie (RLT) zu einem weiteren Fortschritt in der Behandlung des PC geführt³.

Der Alpha-Strahler Radium-223 war die erste RLT, die für PC-Patient:innen zugänglich wurde. Die Vorteile von Alpha-Strahlern liegen in einem hohen medianen Energietransfer, sodass weniger „Hits“ benötigt werden, um die Tumorzellen zu eradizieren^{4–6}. Durch die kurze Penetrationsstrecke wird normales Gewebe verschont^{4–6} und der ausgelöste DNA-Doppelstrangbruch führt zum Tod der Tumorzelle^{5–9}. Darüber hinaus fungiert Radi-

um-223 als Kalziummimetikum und wird zielgerichtet an Stellen eines erhöhten Knochenstoffwechsels eingebaut¹⁰. Der Alpha-Strahler zielt auf die Interaktion zwischen PC-Zellen und dem Tumor-Microenvironment ab, was das Wachstum von Tumorzellen supprimiert und eine abnormale Knochenformation und Osteoblastenaktivität verhindert¹¹. Der reversible Effekt auf die Knochenmarkzellen verhindert das Auftreten einer Langzeit-Myelotoxizität¹².

Eine präzisere Form der RLT gelingt durch den Beta-Strahler Lutetium (Lu)-PSMA-617/¹⁷⁷Lu-PSMA-617, da durch die Verbindung mit einem PSMA-gerichteten Wirkstoff eine hochselektive Bestrahlung erzeugt werden kann^{13–15}. Da PSMA hauptsächlich auf Tumorzellen vorkommt, wird eine hohe Tumor-Gewebeaufnahme ermöglicht und das Normalgewebe weitgehend verschont^{15–18}. Unter der Voraussetzung moderner PSMA-Imaging-Technologien (PSMA-PET-CT/MRT) entspricht die gezielte Bestrahlung von PSMA-positiven PC-Zellen einer therapeutischen Anwendung im Sinne der The-

ranostik respektive Phänotypischen Medizinen^{17, 19}.

Zulassung für fortgeschrittene PSMA-gerichtete RLT: In der Zulassungsstudie VISION konnte die Zugabe von ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 zu Best Standard of Care (BSoc) im Vergleich zu BSoc alleine eine signifikante Verlängerung des Gesamt- und progressionsfreien Überlebens (OS, PFS) bei Patient:innen mit PSMA-positivem CRPC bewirken, die zuvor multiplen Behandlungslinien ausgesetzt waren²⁰. In weiteren Studien ist die Beta-Strahler-RLT in frühere Behandlungslinien vorgerückt, die auch eine bessere Verträglichkeit, beispielsweise gegenüber Cabazitaxel-Chemotherapie, demonstriert haben²¹. Mit Spannung erwartet werden die Ergebnisse der Phase-III-Studie PSMAAddition im Erstliniensetting des mHSPC, in der ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in Kombination mit SoC vs. SoC alleine untersucht wird²². Die Weiterentwicklungen für zukünftige RLTs betreffen laut Prof. Kramer eine Erhöhung der Effektivität sowie die Reduktion von Nebenwirkungen.

1. Fizazi K et al., *Ann Oncol* 2021; 32 (Suppl 5): LBA5 PR
2. Smith M et al., *N Engl J Med* 2022; 386: 1132–1142
3. Adapted from Gero Kramer, EAU 2021
4. Marcu L et al., *Crit Rev Oncol Hematol* 2018; 123: 7–20
5. Briechiel MW, *Dalton Trans* 2007; 21 (43): 4918–28
6. Shore ND et al., *J Urology* 2015; 193 (Suppl 4): e1088–e1089
7. Kratochwil C et al., *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41 (11): 2106–19
8. Lomax ME et al., *Clin Oncol* 2013; 25: 578–85

9. Sartor O et al., *PCRI Insights* 2012; 15 (2): 9–14
10. Parker C et al., *N Engl J Med* 2013; 369: 213–23
11. Suominen M et al., *Clin Cancer Res* 2017; 23: 4335–6
12. Parlani M et al., *J Nucl Med* 2022; 63 (10): 1544–50
13. Eder M et al., *Bioconjug Chem* 2012; 23 (4): 688–97
14. Benešová M et al., *J Nucl Med* 2015; 56 (6): 914–20
15. Kratochwil C et al., *J Nucl Med* 2016; 57 (8): 1170–6
16. Boyd M et al., *Gene Ther* 1999; 6 (6): 1147–52

17. Violet J et al., *J Nucl Med* 2019; 60 (4): 517–23
18. Current K et al., *Clin Cancer Res* 2020; 26 (12): 2946–55
19. Umbricht CA et al., *EJNMMI Res* 2017; 7 (1): 9
20. Sartor O et al., *N Engl J Med* 2021; 385: 1091–103
21. Hofman MS et al., *ASCO Annual Meeting* 2022, Chicago (IL), Abstract 5000
22. Tagawa et al., *J Clin Oncol* 2023; 41 (Suppl): TPS51163

ADCs in der Behandlung von Mammakarzinom

Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (ADCs) sind eine Klasse innovativer zielgerichteter Medikamente, die in den letzten Jahren die Behandlungsmöglichkeiten zahlreicher solider Tumoren erweitert haben und in der Brustkrebstherapie eine herausragende Bedeutung erlangt haben. Prof. Rupert Bartsch, Universitätsklinik für Innere Medizin I, MedUni Wien, erklärt: ADCs kombinieren die Fähigkeit eines Antikörpers, selektiv an Tumorzellen zu binden, mit der Wirksamkeit eines hochpotenten Zytostatikums, das über einen Linker an den Antikörper gekoppelt ist. Ziel ist es, das Zytostatikum gezielt in die Tumorzellen zu transportieren, wodurch die Wirksamkeit gesteigert und/oder Nebenwirkungen reduziert werden sollen. Seit der ersten Zulassung eines ADC im Bereich der Hämatologie im Jahr 2001 wurde die Technologie kontinuierlich weiterentwickelt: Während ADCs der zweiten Generation einen nicht-spaltbaren Linker aufweisen, zeichnen sich ADCs der dritten Generation durch einen spaltbaren Linker aus. Nach Bindung des Antikörpers an das Antigen, Internalisierung des Antigen-Antikörperkomplexes und lysosomaler Spaltung des Linkers wird das Zytostatikum intrazellulär freigesetzt, wobei das resultierende – vergleichsweise kleine – Molekül membranpermeabel ist, wodurch auch ein Effekt gegen benachbarte Zellen (bystander effect) erreicht werden kann. Faktoren wie die Stabilität des Linkers im Plasma, die Aktivität des Wirkstoffs, das Wirkstoff-Antikörper-Verhältnis (Drug-to-Antibody-Ratio, DAR) sowie die Membranpermeabilität beeinflussen dabei die Wirksamkeit und das Nebenwirkungsprofil entscheidend¹. Trastuzumab-Emtansin (T-DM1), ein HER2-gerichtetes ADC der zweiten Generation, war das erste zugelassene ADC für HER2-positiven Brustkrebs und zeigte signifikante Vorteile gegenüber potentiellen früheren Standards wie Lapatinib/Capecitabin². T-DM1 wirkt gezielt bei HER2-positiven Tumoren (IHC 3+ bzw. 2+ mit Amplifikation des *ERB2*-Gens), zeigt jedoch Einschränkungen bei stark vorbehandelten

Patient:innen und bei heterogener HER2-Expression. Auf Basis der Ergebnisse der DESTINY-Breast03 Studie, die eine deutliche Überlegenheit von T-DXd gegenüber T-DM1 in Hinblick auf das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben bei vorbehandelten Patient:innen mit HER2-positiver metastasierter Erkrankung erbrachte, gilt T-DXd heute als Zweitlinienstandard³. T-DXd wurde mittlerweile auch bei metastasiertem Brustkrebs mit niedriger HER2-Expression (IHC 1+ bzw. 2+ ohne Amplifikation des *ERB2*-Gens) im Rahmen der DESTINY-Breast04- und -06-Studie untersucht, in beiden Studien erwies sich das ADC einer konventionellen Chemotherapie als überlegen⁴, auf Basis der Ergebnisse von DESTINY-Breast04 erfolgt die Zulassung von T-DXd bei Patient:innen mit metastasiertem Brustkrebs und niedriger HER2-Expression. Bei deutlich erhöhter Wirksamkeit war in den jeweiligen T-DXd-Armen ein Anstieg der chemotherapietypischen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Fatigue zu verzeichnen, gleichzeitig kann es bei rund 10 % der Studienteilnehmer:innen zum Auftreten einer Alopecie CTC II kommen. Von besonderer Bedeutung ist aber das Risiko einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD), einer potenziell lebensbedrohlichen, immunvermittelten Nebenwirkung, die v.a. in den ersten 12 Monaten auftreten kann. Patient:innen sollten über dieses Risiko aufgeklärt und bei Symptomen wie trockenem Husten, Fieber oder Atemnot sofort medizinisch betreut werden^{3, 4}. Neben HER2 wird auch TROP2 als Zielstruktur für ADCs genutzt. Sacituzumab Govitecan (SG), ein TROP2-gerichtetes ADC der dritten Generation, ist für Patient:innen mit vorbehandeltem, metastasiertem triple-negativem Brustkrebs zugelassen, da die Substanz in der ASCENT-Studie eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens gegenüber einer konventionellen Chemotherapie zeigte⁵. Basierend auf der TROPiCS-02-Studie erhielt SG zudem die Zulassung für hormonrezeptorpositiven, HER2-

negativen metastasierten Brustkrebs bei stark vorbehandelten Patient:innen⁶. Das Risiko für das Auftreten einer ILD besteht auch bei Sacituzumab Govitecan, jedoch ist die Inzidenz an Patient:innen im Vergleich zu T-DXd deutlich geringer. ADCs bei Hirnmetastasen: ADCs bieten auch Potenzial für die Behandlung von Hirnmetastasen, die bei Brustkrebs, insbesondere beim HER2-positiven und triple-negativen Subtyp, häufig auftreten. T-DXd zeigte in der Phase-IIIb/IV-DESTINY-Breast12-Studie bei Patient:innen mit Hirnmetastasen von HER2-positivem Brustkrebs vielversprechende Ergebnisse und erzielte ein medianes PFS von über 17 Monaten⁷. Der Grund, warum ADCs eine intrakranielle Aktivität aufweisen, liegt in einer Störung der Blut-Hirn-Schranke im Bereich der Metastase selbst, wodurch auch große Moleküle in die Läsion gelangen können.

Zukunftsperspektiven: Kombinationen und bispezifische ADCs: Weitere Entwicklungen umfassen Kombinationen von ADCs mit anderen Therapien. So wird T-DXd in der DESTINY-Breast09-Studie zusammen mit Pertuzumab getestet, und in der BEGONIA-Studie wurde Datopotamab Deruxtecan in Kombination mit dem Immuntherapeutikum Durvalumab bei triple-negativem Brustkrebs erprobt⁸. Auch bispezifische ADCs wie BL-B01D1, das gegen zwei Zielstrukturen (EGFR und HER3) gerichtet ist, bieten spannende Perspektiven⁹. Diese Ansätze könnten die Präzision und Wirksamkeit der Therapie weiter steigern und Patient:innen personalisierte Behandlungsoptionen eröffnen. ■

- 1 Trail PA et al., *Pharmacol Ther* 2018; 181: 126-42
- 2 Dieras V et al., *Lancet Oncol* 2017; 18 (6): 732-42
- 3 Cortes J et al., *N Engl J Med* 2022; 386 (12): 1143-54
- 4 Modi S et al., *N Engl J Med* 2022; 387 (1): 9-20
- 5 Bardia A et al., *N Engl J Med* 2021; 384 (16): 1529-41
- 6 Rugo HS et al., *J Clin Oncol* 2022; 40 (29): 3365-76
- 7 Harbeck N et al., *Nat Med* 2024; 30 (12): 3717-3727
- 8 Schmid P et al., *ESMO 2023, Madrid, Abstract 379MO*
- 9 Ma Y et al., *Lancet Oncol* 2024; 25 (7): 901-11

Session Hämatologie 2

Behandlung des Multiplen Myeloms bei Triple-Class-exponierten Patient:innen

Die CAR-T-Zelltherapie markiert einen bedeutenden Fortschritt in der Behandlung des Multiplen Myeloms (MM) und bietet insbesondere für Patient:innen im rezidierten oder refraktären (RR) Stadium eine vielversprechende Therapieoption. Mit Idecabtagen Vicleucel (Ide-

cel) und Ciltacabtagen Autoleucel (Cilta-cel) stehen derzeit zwei wirksame CAR-T-Zelltherapien für die Behandlung von Patient:innen mit RRMM zur Verfügung, erläutert Priv.-Doz. Dr. Normann Steiner, PhD, Universitätsklinik für Innere Medizin V, Innsbruck. Ide-cel ist bei r/r MM-Patient:

innen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines IMiD, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, zugelassen. Cilta-cel ist bei r/r MM-Patient:innen zugelassen, die zuvor

bereits mindestens eine Therapie erhalten haben, darunter ein IMiD und einen PI, und die während der letzten Therapie eine Progression zeigten und gegenüber Lenalidomid refraktär sind^{1, 2}.

Studienergebnisse zu Ide-cel und Cilta-cel: Die Phase-III-Studie KarMMa-3 untersuchte die Wirksamkeit von Ide-cel im Vergleich zu Standardtherapien (SoC) bei Triple-Class-exponierten Patient:innen mit RRMM und zwei bis vier vorherigen Therapielinien³. Ein Cross-over war im SoC-Arm bei Krankheitsprogression erlaubt und wurde von einem Großteil der Patient:innen genutzt. Das Patientenkollektiv umfasste einen hohen Anteil an Patient:innen mit extramedullärem Befall und hoher Tumorlast. Ide-cel zeigte einen signifikanten PFS-Vorteil von 13,8 Monaten im Vergleich zu 4,4 Monaten im SoC-Arm und eine Gesamtansprechrate (ORR) von 71 % gegenüber 42 %. Auch die MRD-negative Komplettremissionsrate war im Ide-cel-Arm signifikant höher. Die Daten zum OS sind aktuell noch nicht vollständig auswertbar, zeigen jedoch unter Berücksichtigung des Cross-overs einen deutlichen Trend zugunsten von Ide-cel. Das Sicherheitsprofil zeigte überwiegend milde bis moderate Nebenwirkungen, wobei Grad-3/4-CRS (Zyto-

kinfreisetzungssyndrom) und ICANS (Immun-Effektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom) bei 4 % bzw. 3 % der Patient:innen auftraten. Schwere Infektionen (Grad 3/4) wurden bei 22 % beobachtet und erforderten eine engmaschige Überwachung. Im Ide-cel-Arm wurden weder Parkinsonismus noch Sekundärmalignome festgestellt⁴. Daten aus der klinischen Praxis mit Ide-cel belegen, dass der Einsatz von anderen BCMA-gerichteten Therapien vor einer CAR-T-Behandlung mit deutlich kürzeren PFS/OS-Daten assoziiert ist⁵. Ein früherer Einsatz von CAR-T in der Behandlungssequenz ist somit zu erwägen.

Die Phase-III-Studie CARTITUDE-4 untersuchte Cilta-cel bei weniger stark vorbehandelten (ein bis drei vorherige Therapielinien), Lenalidomid-refraktären Patient:innen⁶. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Vorteil im PFS zugunsten von Cilta-cel, wobei die mediane PFS-Dauer zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht war (SoC: 11,8 Monate). Bei funktionellen und zytogenetischen Hochrisiko-Patient:innen war ebenfalls ein deutlicher Vorteil zugunsten von Cilta-cel erkennbar⁷. Das Nebenwirkungsprofil war insgesamt akzeptabel; es traten jedoch nicht-immunvermittelte Neuroto-

xizitäten auf, die bei Ide-cel im Rahmen der Zulassungsstudie nicht beobachtet wurden.

Prädiktive Risikoscores zur Optimierung der CAR-T-Therapie: Zur präziseren Vorhersage des Ansprechens und potenzieller Nebenwirkungen der CAR-T-Therapie wurden neue Risikoscores entwickelt. Der CAR-HEMATOTOX-Score ermöglicht eine Einschätzung von Toxizitäten wie langanhaltende Zytopenien und Infektionsrisiken und liefert Prognosen für PFS und OS⁸. Das MyCAR-Modell, basierend auf Real-World-Daten, dient als produktunabhängiger prädiktiver Score für das Überleben und das Ansprechen nach einer Anti-BCMA-CAR-T-Zelltherapie⁹.

Dem effektiven Bridging zwischen Aphaese und Lymphodepletion kommt besondere Bedeutung zu. Hier gibt es aktuell noch Herausforderungen in der Praxis beim Bridging von stark vorbehandelten Patient:innen. ■

¹ ABECMA, SmPC

² CARVYKT, SmPC

³ Rodriguez-Otero P et al., N Engl J Med 2023; 388 (11): 1002-14

⁴ Rodriguez-Otero P et al., American Society of Hematology (ASH) 2023, Abstract 1028

⁵ Hansen DK et al., J Clin Oncol 2023; 41 (11): 2087-97

⁶ San-Miguel J et al., N Engl J Med 2023; 389 (4): 335-47

⁷ Costa LJ et al., American Society of Clinical Oncology (ASCO) (Chicago, IL), 2024, Abstract 7504

⁸ Rejeski K et al., J Hematol Oncol 2023; 16 (1): 88

⁹ Gagelmann N et al., J Clin Oncol 2024; 42 (14): 1665-75

CAR-T-Zelltherapie als Standard in der Zweitlinie bei r/r DLBCL

Die CAR-T-Zelltherapie hat sich beim diffus großzelligen B-Zell-Lymphom (DLBCL) als einzige Therapie mit Aussicht auf Langzeitremission etabliert. Dies spiegelt sich auch in den aktualisierten Onkopedia-Guidelines 2024 wider: Hier wird nun nicht mehr zwischen transplantationsfähigen und nicht transplantationsfähigen Patient:innen unterschieden, sondern zwischen CAR-T-fähigen und nicht CAR-T-fähigen Patient:innen, erklärt OA Dr. Jakob Rudzki, Abteilung für Onkologie, Hämatologie und Palliativmedizin, Klinik Oberwart, Burgenland. Für CAR-T-fähige Personen mit relapziert/refraktärem (r/r) DLBCL wird die CAR-T-Therapie als neuer Standard ab der zweiten Therapielinie innerhalb von zwölf Monaten nach Erstlinienbehandlung empfohlen. Auch bei Spätrezidiven kann CAR-T in der Drittlinie eine vielversprechende Option darstellen. Für jene, die nicht für CAR-T infrage kommen, oder als Folgetherapie nach CAR-T-Versagen, bieten bispezifische Antikörper eine alternative Behandlungsoption¹.

Zulassungsstudien TRANSFORM und ZUMA-7:

Die Phase-III-Studien TRANSFORM und ZUMA-7 evaluierten die Wirksamkeit von Lisocabtagen Maraleucel (Liso-cel) und Axicabtagen Ciloleucel (Axi-cel) bei r/r DLBCL und bestätigten die Überlegenheit der CAR-T-Zelltherapie gegenüber der Standardtherapie (hochdosierte Chemotherapie gefolgt von autologer Stammzelltransplantation)^{2, 3}. Ein aktuelles Drei-Jahres-Update der TRANSFORM-Studie bestätigte anhaltende Remissionen bei einem Großteil der Patient:innen, unabhängig von der Subgruppe⁴. Die Daten zum OS sind aktuell noch nicht vollständig auswertbar und werden durch das starke Cross-over (62 %) beeinflusst; eine Sensitivitätsanalyse wies jedoch auf einen Überlebensvorteil für Liso-cel unter Berücksichtigung des Cross-over-Effekts hin. Das Langzeit-Sicherheitsprofil von Liso-cel zeigte eine niedrige Rate an Grad-3-CRS und -Neurotoxizität; schwere (Grad 4–5) CRS/NT-Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. In der TRANSFORM-Studie traten bisher keine T-Zell-Lymphome mit Ursprung in CAR-T-Zellen auf.

Spezielle Patientengruppen: Ältere und Gebrechliche: Die Anwendung der CAR-T-Zelltherapie bei älteren oder gebrechlichen Patient:innen erfordert besondere Aufmerksamkeit. Zwar sollte die Therapie bei diesem Patientenkollektiv nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden, jedoch sind Verträglichkeit und potenzielle Nebenwirkungen sorgfältig abzuwägen. Sekundäre Primärmalignome (SPM) sind ein bekanntes Risiko in der Hämatologie; bislang wurden jedoch bei Liso-cel keine CAR-T-bedingten T-Zell-Lymphome beobachtet. Die Phase-II-Studie PILOT, die den Einsatz von Liso-cel bei Patient:innen untersucht, die aufgrund von Alter oder Komorbiditäten nicht für eine autologe Stammzelltransplantation (ASCT) infrage kamen, zeigte vielversprechende Ansprechraten. Hämatologische Nebenwirkungen traten hauptsächlich in den ersten drei Monaten nach der CAR-T-Infusion auf, nahmen jedoch im Verlauf ab⁵. Die Ergebnisse der PILOT-Studie wurden durch Real-World-Daten aus dem CIBMTR-Register für Patient:innen über 65 Jahre gestützt⁶. Zusätzliche Daten zur Wirksamkeit ►

und Sicherheit der CAR-T-Zelltherapie in späteren Behandlungsphasen liefert das DESCAR-T-Register, das Real-World-Ergebnisse für Tisagenlecleucel (Tisa-cel) und Axi-cel ab der Drittlinie und darüber hinaus umfasst⁷. Hier wurden signifikant erhöhte Raten an nicht-rezidivbedingter Mortalität (NRM) festgestellt, v.a. aufgrund

von Infektionen. Für ältere Patient:innen ist daher eine sorgfältige Abwägung der Eignung für eine CAR-T-Therapie im Vergleich zu den potenziellen Risiken unerlässlich.

Eine ganzheitliche internistische Betrachtungsweise ist sinnvoll bei der Auswahl der Patient:innen für eine CAR-T-Therapie.

Der Infektionsprophylaxe kommt in der Nachsorge ein wichtiger Stellenwert zu. ■

- 1 Lenz G et al., Oncopedia Leitlinien – Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom 2024
- 2 Locke FL et al., N Engl J Med 2022; 386 (7): 640–54
- 3 Abramson JS et al., Blood 2023; 141 (14): 1675–84
- 4 Abramson JS et al., EHA Hybrid Congress, Madrid, 2024, Abstract S727
- 5 Sehgal AR et al., Blood 2023; 142: 105
- 6 Crombie J et al., ASH Annual Meeting, San Diego (CA) 2023, Abstract 104
- 7 Guffroy B et al., EHA Hybrid Congress Madrid, 2024, Abstract S242

Session Onkologie 3

Neoadjuvant, adjuvant oder perioperativ? Aktuelle Strategien beim lokalisierten NSCLC

Trotz sinkender Inzidenz bleibt das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) eine führende Ursache krebserkrankter Mortalität, da es oft erst in späten Stadien diagnostiziert wird. Nach vollständiger Resektion ist beim NSCLC in der Regel eine konsolidierende Therapie erforderlich, um das hohe Rezidivrisiko zu reduzieren. Die platinbasierte Chemotherapie galt hier lange als Standard, zeigte jedoch nur moderate Effekte auf das OS und war mit hohen Rückfallraten (35–50 %) sowie typischen Chemotherapie-bedingten Toxizitäten verbunden¹. Die Einführung von Immuntherapie und molekular zielgerichteten Therapien (MTAs) hat jedoch die Prognose erheblich verbessert². Ursprünglich nur in späten oder palliativen Stadien angewendet, finden diese Ansätze zunehmend Einsatz in frühen Stadien und haben die Praxis der NSCLC-Behandlung grundlegend verändert. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ DDR.ⁱⁿ Barbara Kiesewetter-Wiederkehr, Universitätsklinik für Innere Medizin I, MedUni Wien betont: Der Trend in der NSCLC-Behandlung geht klar in Richtung Immuntherapien und MTAs, die immer häufiger neoadjuvant und perioperativ eingesetzt werden.

Aktueller Stand der adjuvanten Therapie: Derzeit sind im adjuvanten Setting zwei Immuncheckpoint-Inhibitoren zugelassen: Atezolizumab für Patient:innen mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (IMpower010) und Pembrolizumab unabhängig vom PD-L1-Status (KEYNOTE-091)^{3, 4}. Beide Substanzen verlängern das krankheitsfreie Überleben (DFS) bei primär operierten Tumoren. Der Zulassungstext sieht eine Verabreichung nach erfolgter Platin-basierter Chemotherapie vor. Explorative Daten der IMpo-

wer010-Studie zeigen, dass eine postoperative Chemotherapie bei Patient:innen mit zirkulierender Tumor-DNA (ctDNA) in 60 % der Fälle eine Clearance bewirkte, während die Immuntherapie oft nur eine Stabilisierung der ctDNA-Spiegel erreichte⁵. Die Chemotherapie bleibt somit eine wertvolle Ergänzung.

Neoadjuvante Therapie und perioperatives Setting:

Der neoadjuvante Einsatz von Immuntherapie und MTA etabliert sich zunehmend als Standard bei resezierbarem NSCLC. In der CheckMate 816-Studie erzielte die Kombination von Nivolumab und Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie im neoadjuvanten Setting eine signifikant höhere pathologische Komplettremissionsrate (pCR) von 24 % gegenüber 2,2 %⁶ (Abb.). Das Erreichen einer pCR war mit einer verbesserten Prognose assoziiert und legt nahe, dass eine pCR als früher Indikator für den Behandlungserfolg herangezogen werden kann. Das 4-Jahres-Update der CheckMate 816 bestätigte den Langzeitzutzen der neoadjuvanten Immun-Chemotherapie mit einem ereignisfreien Überleben (EFS) von 49 % im Nivolumab-Arm und einer erhöhten ctDNA-Clearance, ebenso zeigt sich ein Trend für ein verbessertes OS⁷.

Im perioperativen Setting, d.h. der neoadjuvanten Kombination aus jeweils Immuncheckpoint-Inhibitor mit Chemotherapie gefolgt von Operation und adjuvanter Immuntherapie, haben die Studien KEYNOTE-671, AEGEAN und CheckMate 77T bereits einen signifikanten EFS-Benefit gezeigt und für KEYNOTE-671 liegen auch positive OS-Daten vor^{8–10}. Die optimale Therapiestrategie – perioperativ oder rein

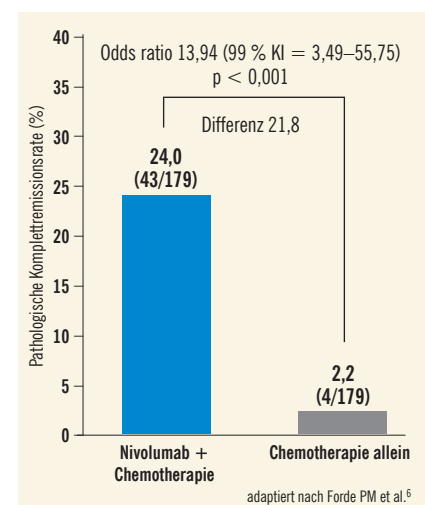


Abb.: CheckMate 816: Signifikant höhere pCR-Raten unter Nivolumab plus Chemotherapie

neoadjuvant – ist derzeit noch unklar, da direkte Vergleichsstudien fehlen.

Ausblick auf zielgerichtete Therapien im neo-/adjuvanten Setting:

Für Patient:innen mit EGFR- und ALK-Mutationen eröffnen zielgerichtete Therapien neue Perspektiven. Osimertinib ist seit 2023 für NSCLC-Patient:innen mit klassischer EGFR-Mutation als adjuvante Therapie zugelassen und zeigt vielversprechende Ergebnisse zur Rezidivvermeidung¹¹. Alectinib steht als adjuvante Option für ALK-positive NSCLC-Patient:innen zur Verfügung. Diese Substanzen sind bereits in der klinischen Praxis etabliert, und zahlreiche Studien untersuchen weitere zielgerichtete Therapien auch in frühen Krankheitsstadien. ■

- 1 Pignon JP et al., J Clin Oncol 2008; 26 (21): 3552–9
- 2 Siegel RL et al., CA Cancer J Clin 2023; 73 (1): 17–48
- 3 Herbst RS et al., N Engl J Med 2020; 383 (14): 1328–39
- 4 Wakelee H et al., N Engl J Med 2023; 389: 491–503
- 5 Felip E et al., Immuno-Oncol Tech 2022; 16 (Suppl 1)
- 6 Forde PM et al., N Engl J Med 2022; 386 (21): 1973–85
- 7 Spicer JD et al., ASCO Annual Meeting II (Chicago) 2024, Abstract LB8010
- 8 Spicer JD et al., Lancet 2024; 404 (10459): 1240–52
- 9 Heymach JV et al., N Engl J Med 2023; 389 (18): 1672–84
- 10 Cascone T et al., N Engl J Med 2024; 390 (19): 1756–69
- 11 Planchard D et al., N Engl J Med 2023; 389 (21): 1935–48

Gastrointestinale Tumoren: Status quo und Zukunftsperspektiven

Die Behandlung gastrointestinaler (GI) Tumoren hat sich in den letzten Jahren grundlegend gewandelt. Neben chirurgischen Eingriffen und Radiochemotherapie haben zielgerichtete Therapien das therapeutische Spektrum erweitert und die Prognosen verbessert. Priv.-Doz.ⁱⁿ DDR.ⁱⁿ Aysegül İlhan-Mutlu, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Med-Uni Wien, beleuchtete in ihrem Vortrag die aktuellen Entwicklungen in der Therapie von Tumoren von Ösophagus, Kolon und Magen.

Ösophaguskarzinom: Beim Ösophaguskarzinom ist die Kombination aus neoadjuvanter Radiochemotherapie und anschließender chirurgischer Resektion der aktuelle Standard. Die CROSS-Studie belegte, dass diese Strategie, insbesondere beim Plattenepithelkarzinom, das Überleben signifikant verlängert¹. Ein offener Punkt ist, ob bei Patient:innen, die eine klinische CR erreichen, auf eine Operation verzichtet werden kann. Die derzeit laufende Phase-III-Studie NEEDS untersucht diesen Ansatz und könnte künftig klären, ob eine definitive Radiochemotherapie (dCRT) bei diesem Kollektiv ausreichend ist². Auch die adjuvante Immuntherapie erzielt positive Ergebnisse: Die CheckMate-577-Studie zeigte eine signifikante Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens (DFS) durch Nivolumab bei Patient:innen mit residualem Tumorgewebe nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und Resektion (Abb.)³. Nivolumab ist inzwischen für das ad-

juvante Setting beim Ösophaguskarzinom zugelassen. Weitere Studien wie KEYNOTE-975 evaluieren die Immuntherapie bei nicht resezierten Patient:innen; erste Ergebnisse werden nächstes Jahr erwartet und könnten das Behandlungsspektrum erweitern⁴.

Kolonkarzinom: Traditionell wird das Kolonkarzinom operativ behandelt, gefolgt von einer adjuvanten Chemotherapie, sofern ein molekular und histologisch erhöhtes Risiko besteht. Neoadjuvante Ansätze und organerhaltende Strategien gewinnen jedoch an Bedeutung. Die FOxTROT-, OPTICAL- und Neo-Col-Studien belegen, dass eine präoperative Chemotherapie das Tumolvolumen signifikant reduzieren und ein substantielles pathologisches Downstaging erreichen kann⁵⁻⁷. Ein OS-Vorteil konnte bislang allerdings nicht eindeutig gezeigt werden, was auf die Notwendigkeit einer biomarkerbasierten Patientenselektion hinweist.

Magenkarzinom: Beim resektablen Magenkarzinom ist die FLOT-Kombination (5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel) der Standard in der perioperativen Behandlung. Diese Therapie ermöglicht eine Tumorreduktion vor der Operation und senkt postoperativ die Rezidivrate. Studien wie KEYNOTE-585 und MATTERHORN belegen, dass die perioperative Kombination von Immuntherapie mit FLOT die pathologische Komplettremissionsrate (pCR)

weiter verbessert^{8, 9}. Molekulare Selektion ist auch hier ein wichtiger Faktor: Erste Ergebnisse der DANTE- und INFINITY-Studien zeigen eine pCR-Rate von 60 % bei MSI-high-Tumoren nach neoadjuvanter Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren. In der Phase-II-Studie GER-COR NEONIPIGA lag die pCR-Rate bei 58 %.

Ausblick: Biomarker Profiling und individualisierte Therapien: Molekulares Profiling wird zunehmend genutzt, um gezielte Therapieansätze beim Magenkarzinom zu entwickeln. Ein vielversprechendes Ziel ist das Protein Claudin-18.2, das in Tumorgewebe stark exprimiert wird. Der gegen Claudin-18.2 gerichtete Antikörper Zolbetuximab hat bereits eine Zulassung in Europa erhalten; weitere Antikörper befinden sich in klinischen Studien. Prof. İlhan-Mutlu beschreibt ein ideales Studiendesign der Zukunft so, dass Patient:innen mit resezierbaren gastroösophagealen Adenokarzinomen zunächst ein molekulares Profiling durchlaufen und auf dieser Grundlage eine maßgeschneiderte neoadjuvante Therapie erhalten. Dadurch könnte die standardisierte FLOT-Therapie durch eine präziser abgestimmte Behandlung ersetzt werden.

- 1 van Hagen P et al., N Engl J Med 2012; 366 (22): 2074-84
- 2 Nilsson M et al., Front Oncol 2022; 12: 917961
- 3 Kelly RJ et al., N Engl J Med 2021; 384 (13): 1191-203
- 4 Shah MA et al., Future Oncol 2021; 17 (10): 1143-53
- 5 Morton D et al., J Clin Oncol 2023; 41 (8): 1541-52
- 6 Hu H et al., J Clin Oncol 2024; 42 (25): 2978-88
- 7 Jensen LH et al., J Clin Oncol 2023; 41 (Suppl 17): LBA3503
- 8 Shitara K et al., Lancet Oncol 2024; 25 (2): 212-24
- 9 Janjigian YY, ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, 2024, Abstract LBA246

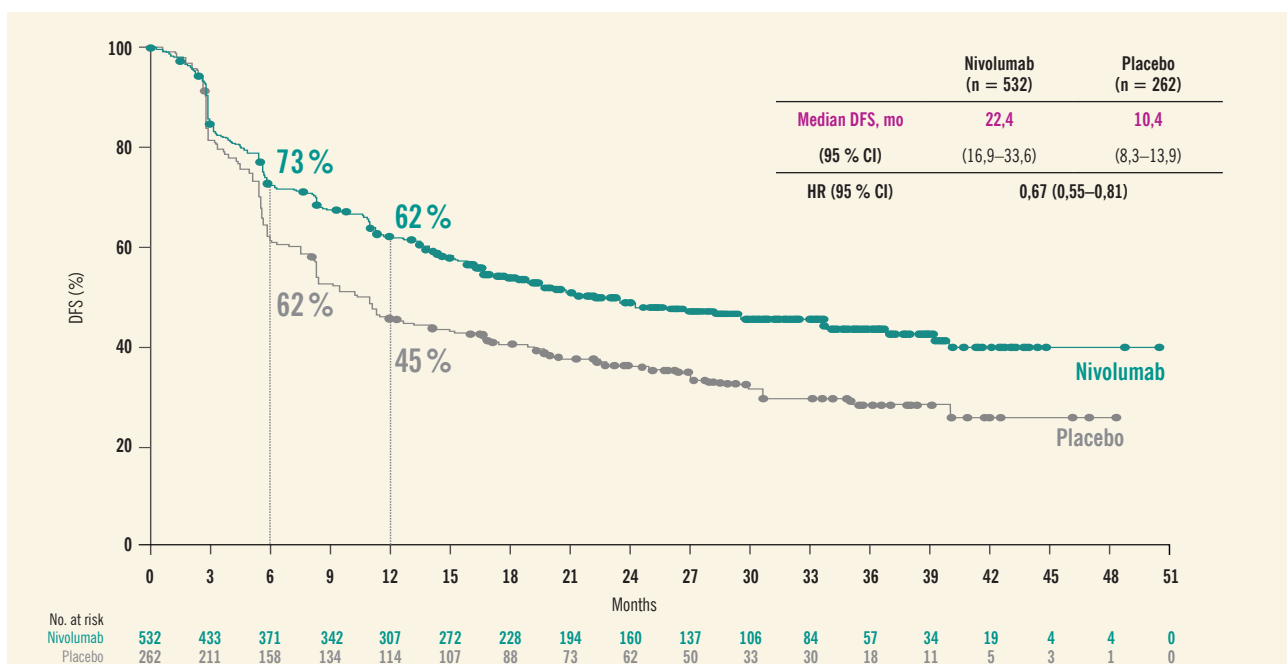


Abb.: CheckMate-577: krankheitsfreies Überleben

adaptiert nach Kelly RJ et al.³