Dr. Peters:
Hallo und willkommen zu dieser Fortbildung. Mein Name ist Dr. Solange Peters, ich bin Direktorin der Onkologie in Lausanne in der Schweiz. Heute spreche ich über neue Strategien beim immuntherapieresistenten, fortgeschrittenen squamösen NSCLC. Fangen wir an.

Wir hatten mit Kollegen die Gelegenheit, dieses integrierte Modell zu publizieren, das die spezifische Biologie des Plattenepithelkarzinoms beschreibt. Zunächst die somatischen DNA-Alterationen. Anders als beim nicht-squamösen NSCLC ist es leider nicht möglich, therapeutisch nutzbare Alterationen beim Plattenepithelkarzinom zu finden. Das exonische Mutationsmuster umfasst jedoch viele Tumorsuppressorgene wie p53, PTEN, PIK3CA, KEAP1, was zur Entwicklung einer aggressiven Erkrankung beiträgt. Wir können zudem eine Reihe von Veränderungen der Kopienzahl, von Segmenten, sowie Strukturvarianten beschreiben, typisch für Plattenepithelkarzinome, aber wiederum nicht therapeutisch nutzbar.

Dann lässt sich beschreiben, wie der Signalweg, der zelluläre Signalweg, Aberrationen aufweist, von der oxidativen Stressantwort bis zur squamösen Differenzierung sowie inflammatorischen Signalwegen, die alle einen malignen Phänotyp in dieser Tumorzelle erzeugen.

Leider ist auch beim Plattenepithelkarzinom das immunologische Tumormikromilieu als kaltes Mikromilieu einzustufen, trotz der hohen Last an Kopienzahlvarianten und einer stark immunsuppressiven Zusammensetzung der Immunzellen mit Tregs, einer Th1/2-Ratio zugunsten von Th2 sowie dem Expressionsmuster von Immun-Checkpoints wie PD-1, PD-L1, CTLA-4, TIM-3, TIGIT. All das beschreibt dieses Mikromilieu.

Das zeigt sich auch gut, wenn man die Proteogenomik des Tumormikromilieus betrachtet, etwa mit dem kanonischen WNT-Signalweg, der hier stark exprimiert ist und nicht nur die Tumorproliferation fördert, sondern auch das Entkommen vor der Immunabwehr begünstigt.

Und nicht zuletzt führen all diese Überlegungen dazu, dass wir herausfinden wollen, wo wir potenziell neue Therapiestrategien entwickeln können. Natürlich kommen wir schneller voran bei Zelltherapien und Krebsimpfstoffen, dank der hohen Mutationslast, aber auch bei Checkpoints, die wir noch nicht ausreichend nutzen, und vielleicht bei Zelloberflächenmarkern.

Heute konzentrieren wir uns etwas auf die Checkpoints, die wir potenziell adressieren können, als neuen Ansatz für Immuntherapien.

Als ich in der Onkologie begann, hieß es, das Plattenepithelkarzinom sei verbunden oder assoziiert mit einer deutlich schlechteren Prognose im Vergleich zum nicht-squamösen NSCLC. Seither sind wir zur Immuntherapie übergegangen. Alle Patienten, die meisten jedenfalls, erhalten eine Immunkomponente, eine Immuntherapie, und obwohl die Prognose bei nicht-squamösem NSCLC weiterhin besser ist als beim squamösen, ist der Abstand etwas kleiner geworden. Nicht-squamös: medianes OS in Flatiron-Daten 24 Monate, squamös: 22 Monate. Sie unterscheiden sich also noch, aber weniger stark als vor Einführung der Immuntherapie. Medianes PFS: 7,5 gegenüber 6,7 Monaten, und beim Ein- und Zweijahresüberleben gibt es einen Unterschied. Aber ich denke, die Therapiesequenz, vor allem aber die Verfügbarkeit der Immuntherapie hat diesen ursprünglichen Unterschied etwas verkleinert. Dennoch betone ich den ungedeckten Bedarf: Wir müssen diese Gesamtüberlebenskurven bei beiden Subtypen verbessern.

Was sind unsere wichtigsten Therapiestrategien? Ich will hier nicht die ESMO-Leitlinien durchgehen: Üblicherweise klassifizieren wir Patienten nach der PD-L1-

Expression. Unabhängig von der PD-L1-Expression kann man immer Immuntherapie plus Chemotherapie geben. Bei hoher PD-L1-Expression kann man die Chemo weglassen und eine alleinige Immuntherapie verabreichen. Bei PD-L1-Negativität wiederum besteht ein großer ungedeckter Bedarf, denn Chemo plus Anti-PD-1 oder Anti-PD-L1 wirkt hier nicht gut. Bei PD-L1-Negativität möchte man daher eine duale Checkpoint-Inhibition mit einem CTLA-4-Inhibitor ergänzen. Die meisten Fachkollegen sind sich inzwischen wohl einig, dass sich dieser Bedarf teils decken lässt, indem man CTLA-4 blockiert, mit entsprechenden Toxizitäten. So sehen es auch die gängigen Leitlinien vor. Wie kommen wir von hier zu besseren Überlebenskurven?

Wir haben es versucht. Das ist auch ein guter *Nature*-Review, den wir mit Kollegen verfasst haben, mit Martin Reck als Erstautor, der eine überzeugende wissenschaftliche Grundlage aufzeigt, als Grundlage für Phase-I-, Phase-II- und Phase-III-Studien, doch leider blieben viele Phase-III-Studien ohne Erfolg. Sie sehen hier, dass alle diese Studien mit nicht signifikanten Hazard Ratios für das Überleben endeten. Und sie adressieren viele Signalwege: Anti-Angiogenese, TAM-Signalweg, sowie ADCs als weitere Therapieoptionen bei Chemo- und Immuntherapieresistenz. Und kürzlich ein ATR-Inhibitor, Ceralasertib plus Durvalumab versus das übliche Docetaxel. Alle diese Studien konnten keine Signifikanz zeigen. Das heißt: Gegen Docetaxel in der Zweitlinie anzutreten, in einem Umfeld, in dem man bereits Chemo- und Immunresistenz gegenübersteht, führt eben dazu, nicht wahr? Ob TAM-TKI oder IO plus Anti-Angiogenese: PFS und Gesamtüberleben lassen sich gegenüber Docetaxel nicht signifikant und klinisch relevant verbessern.

Wir brauchen also bessere Ideen, richtig? Das ist eine lange Liste von Fehlschlägen, und das ist im Grunde, was bleibt. Links das Adenokarzinom, aber heute geht es uns um das Plattenepithelkarzinom. Das bleibt uns: Docetaxel ± Ramucirumab und einige andere Chemotherapie-Varianten. Ich möchte hier vor allem den ungedeckten Behandlungsbedarf betonen, denn wenn ich diese Folie Kollegen,

Onkologen, zeige, ist nichts davon wirklich spannend. Wir müssen also neue Wege finden.

Hier wollten wir auch einiges kritisch hinterfragen, was wir manchmal tun. Ich habe es selbst auch versucht: Wenn Chemo-IO in der Erstlinie versagt und man in die Zweitlinie kommt, sollte man die Immuntherapie fortführen? Gibt es also Evidenz für einen PD-L1- oder PD-1-Inhibitor nach Versagen dieses Wirkstoffs? Die Antwort lautet leider nein. Betrachtet man die prospektiven Daten zur erneuten Immuntherapie, liegt die Ansprechrate unter 10 %. Wechselt man von PD-L1 zu PD-1 oder umgekehrt, zeigt sich eine Progression in der ersten CT. Und in Metaanalysen gibt es keine relevante Ansprechrate und keinen Nutzen für IO nach IO, genauer gesagt: für PD-1/PD-L1 nach PD-1/PD-L1-Versagen. Wir stehen also ziemlich ohne gute Optionen da.

In all diesen Studien versuchen wir immer zu verstehen, was es bedeutet, IO-resistent zu sein. Hier unterscheidet man gemäß der SITC-Klassifikation in primäre Resistenz und erworbene Resistenz.

Primäre Resistenz bedeutet Refraktärität gegenüber Immuntherapie. In dieser Situation zeigte der Patient nie ein Ansprechen unter IO, und eine etwaige Krankheitsstabilisierung dauerte weniger als drei Monate. In diesem Zusammenhang: wir haben bislang viele präklinische Studien durchgeführt, viele heißt: Hunderte Patienten, vielleicht 200 oder so. konnten wir eine vorbestehende Immunexklusion oder Immunsuppression in dieser Patientengruppe zeigen und sogar beschreiben, was mechanistisch beteiligt war.

Erworbene Resistenz dagegen bedeutet, dass zunächst ein Nutzen bestand: ein Ansprechen oder eine stabile Erkrankung über mehr als drei Monate. Und hier hat man potenziell wirklich diesen Mechanismus der T-Zell-Erschöpfung, T-Zell-Dysfunktion, dem man entgegenwirken kann, um das Immunsystem wieder zu

aktivieren. Vielleicht definieren diese zwei Szenarien ein unterschiedliches Potenzial für die Reaktivierung des Immunsystems.

In jeder Studie ist es daher wichtig, im Blick zu behalten, welche Patientengruppe man behandelt, natürlich für die Immuntherapie, mit wohl besserem Potenzial bei erworbener Resistenz als bei Refraktärität.

Alles in allem bleiben mechanistisch diese drei Kategorien, die ich Ihnen zeigen möchte. Erstens haben wir versucht und versuchen weiterhin, die Immunogenität zu steigern. Dazu muss eine Immunantwort grundsätzlich möglich sein. Immunogenität lässt sich steigern, etwa mit Vakzinen, die wieder sehr in Mode sind, oder Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten, eher in frühen als in späten Linien, oder Bestrahlung, zielgerichtete Therapie.

Man kann auch versuchen, die T-Zell-Funktion zu reaktivieren, was potenziell auch bei immunrefraktären Tumoren wirkt. Und hier kommen wir zurück zu diesen Immun-Checkpoints. Denkbar ist aber auch, CAR-T-Zellen oder TILs zu entwickeln oder kostimulatorische Signalwege zu nutzen.

Am schwierigsten ist natürlich, das immunsuppressive Tumormikromilieu zu adressieren. Hier sprechen wir über die TAM-Rezeptoren, doch mit Sitravatinib und Cabozantinib sind wir gescheitert. Wir sprechen über den Adenosin-Signalweg, für den aber bisher kein Wirksamkeitsnachweis vorliegt, auch wenn er plausibel ist. Antiangiogene Therapien zeigen nur begrenzte Wirksamkeit. Heute möchte ich mit Ihnen über einen Checkpoint sprechen, aber auch über die Wirkung von Gotistobart auf regulatorische T-Zellen, wirklich eines der ersten Beispiele einer Behandlungsstrategie, die sich auf das Tumormikromilieu konzentriert und erfolgreich ist. Es gibt also immer eine Entwicklung zu bedenken, die auf das immunsuppressive Milieu zielt.

Die gezielte Beeinflussung von Tregs ist keineswegs eine neue Idee. Sie wurde mit vielen Strategien verfolgt. Wir wissen, wie Tregs durch diese Checkpoints reguliert werden, und Sie sehen: Viele sind gescheitert. Anti-GITR zum Beispiel. Anti-TIGIT moduliert ebenfalls die Tregs systemisch und im Tumormikromilieu. TNFR2. All das beschreibt viele Wege, um Quantität und Qualität der Tregs im Tumormikromilieu zu beeinflussen. Heute möchte ich mich jedoch auf einen Ansatz konzentrieren: CTLA-4 zu nutzen, das auf der Oberfläche von Tregs exprimiert wird, also Anti-CTLA-4, um die Präsenz von Tregs zu modulieren.

Natürlich, nur kurz zum Umfeld potenzieller Treg-Modulatoren: Ich möchte zwei Folien zu etwas zeigen, das wieder sehr in Mode ist. Ich hoffe, es wird erfolgreich sein. Es geht um CCR8. CCR8 ist eine Zielstruktur auf regulatorischen T-Zellen, wie bereits besprochen. CCR8 hat aber die Besonderheit, dass es auf Tregs exprimiert wird, speziell wenn die Treg im Tumormikromilieu die Immunabwehr gegen die Tumorzelle supprimiert. Es ist also etwas, das die Treg-Suppression auf das Tumormikromilieu beschränkt. Dafür gibt es eine präklinische wissenschaftliche Grundlage: Durch die Blockade von CCR8 lassen sich Tregs gezielt beeinflussen, Tregs lassen sich depletieren und CD8-positive T-Zellen aktivieren, In Phase-I-Studien beobachtet man vereinzelt ein Therapieansprechen, aber beim NSCLC ist es noch etwas früh.

Heute geht eine dieser Substanzen in eine Expansionskohorte mit Anti-PD-1. Wir werden sehen, ob diese sehr große Substanzklasse zu Evidenz führt, denn das wäre vielleicht ein weiterer Weg, Tregs zu adressieren. Und ich muss sagen, es gibt eine Liste, ich habe kürzlich Folien gesehen mit wohl 20 Anti-CCR8-Kandidaten, Molekülen und Wirkstoffen, die entwickelt werden. Aber konzentrieren wir uns heute auf das, wozu wir Daten haben, denn zu CCR8 beim Lungenkarzinom haben wir heute keine Daten.

Zu CTLA-4 gibt es Daten. Wir haben Tremelimumab, wir haben Ipilimumab. Wir kennen ihre Toxizitäten. Denken Sie daran, was Jim Allison sagte, als er den

Nobelpreis erhielt: Er betonte: Die PD-1/PD-L1-Blockade ist nicht dasselbe, denn hier zielt man auf die Effektorphase der Immunantwort, das heißt, man braucht eine Immunerkennung, revitalisiert aber dysfunktionale tumorreaktive T-Zellen, sodass sie wieder aktiv werden. Bei der CTLA-4-Blockade setzt man in der Priming-Phase an, man schafft also das T-Zell-Repertoire, dessen T-Zellen Tumorzellen erkennen können, und erweitert und diversifiziert das T-Zell-Repertoire. Es lässt sich noch weiter erweitern, also potenziell auch eine Option für späte Therapielinien. Und natürlich betrifft ein Teil des CTLA-4-Mechanismus die Tregs, denn CTLA-4-Blockade bedeutet auch Treg-Depletion systemisch und im Tumormikromilieu.

Die Herausforderung ist also: Wie stark kann man Tregs systemisch depletieren, ohne zu viele Nebenwirkungen? Und wir kennen die Nebenwirkungen von Ipilimumab und Tremelimumab, die viele meiner Kollegen von deren Einsatz abhalten. Können wir diese systemische Treg-Depletion minimieren und die Treg-Depletion vor allem im Tumormikromilieu erreichen? Das möchte ich heute mit Ihnen teilen.

Denn CTLA-4 zur Repertoire-Erweiterung in späten Linien einzusetzen, haben wir versucht und sind gescheitert. CTLA-4 bei Resistenz hinzuzufügen, im Sinne dieser Erweiterung, braucht ein therapeutisches Fenster. Man muss das Immunsystem wirklich ausreichend einer CTLA-4-Blockade aussetzen können, um ein T-Zell-Repertoire und eine Immunantwort zu reaktivieren. Und heute haben wir, wohl wegen dieses therapeutischen Fensters oder einfach wegen der Strategie, keine Daten zu Ipilimumab und diversen CTLA-4-Kombinationen nach Resistenz gegen Anti-PD-1/Anti-PD-L1. Wir brauchen also neue Strategien, und hier kommt Gotistobart ins Spiel.

Wie gesagt, das größte Hindernis für CTLA-4-Targeting sind die immunbezogenen Nebenwirkungen. Wir sehen schwere Toxizität, wenn CTLA-4 zu PD-1/PD-L1 kommt, und kennen diese Toxizität seit der Entwicklung von Ipilimumab. Denken Sie an die

frühen Melanom-Jahre: Wir gaben hochdosiertes Ipilimumab, 10 mg/kg. Heute wissen wir, was das bedeutet.

Deshalb möchte ich den Wirkmechanismus eines CTLA-4-Targetings vorstellen, das erneut auf Treg-Depletion zielt und dabei die pH-Sensitivität nutzt. Das heißt, dieser Antikörper wirkt unterschiedlich, je nach pH-Wert des Mikromilieus, denn wie Sie wissen, hat der Tumor einen ganz anderen pH-Wert als der übrige Körper. Und hier sehen Sie in dieser Abbildung, dass dies zu einem CTLA-4-Recycling führt, das systemisch anders abläuft als im Tumor.

Die pH-sensitive Bindung im frühen Endosom ist notwendig, um CTLA-4 zu erhalten, und so die Tregs vollständig im Tumormikromilieu zu depletieren. Systemisch jedoch findet das Endosom-Recycling nicht statt, das heißt, es kommt nicht zu einer solchen Treg-Depletion auf systemischer Ebene, Dadurch lässt sich das therapeutische Fenster erweitern und die Anti-CTLA-4-Dosis erhöhen, mit weniger systemischer Toxizität und höherer Toxizität im Tumor, sodass man die Dosis erhöhen kann, was nicht heißt, dass es keine Toxizität gibt, aber man hat ein besseres therapeutisches Fenster, mit geringerer systemischer Belastung und stärkerer Wirkung im Tumor.

Zur erwarteten Wirkweise von Gotistobart: Es ist eine selektive Depletion tumorinfiltrierender Tregs im Tumormikromilieu. Wir wissen, dass das fortgeschrittene squamöse NSCLC aggressiv ist und relativ viele Tregs aufweist, wie ich eingangs sagte. Damit ist der Tumor ein gutes Ziel. Und die pivotale Phase-III-Studie läuft, um zu prüfen und zu bestätigen, dass dieser Ansatz bei Plattenepithelkrebs machbar und wirksam ist.

Es gibt regulatorische Meilensteine, die Sie hier sehen: eine Breakthrough-Designation der NMPA in China sowie in diesem Jahr FDA Fast Track und Orphan-Drug-Status.

Hier noch einmal, wie Gotistobart wirkt: ein pH-sensitiver Anti-CTLA-4, der die intrazelluläre Dissoziation optimiert, das CTLA-4-Recycling erhält und die Treg-Depletion gezielt im Tumormikromilieu verstärkt. Also Recycling und Treg-Depletion vor allem im Tumormikromilieu.

Das ist eine Phase I. Gotistobart wurde allein verabreicht. Denken Sie an meine Tabelle. Erinnern Sie sich, wie oft ich sagte, dass IO nach IO nicht wirkt. Das sind die Daten zu Gotistobart nach IO mit diesem pH-abhängigen Mechanismus. Die Ansprechrate in späten Linien liegt hier bei 22 %. Die Hälfte der Patienten hatte eine squamöse Histologie, also weit mehr, als wir sonst unter Docetaxel sehen. Und ich fand den Waterfall-Plot sehr beeindruckend gegenüber den sehr geringen Ansprechraten, die man unter Ipilimumab oder Tremelimumab sieht oder selbst unter Anti-PD-1/Anti-PD-L1 unter vergleichbaren Bedingungen. Im Spider-Plot ist interessant, wie lange manche dieser Therapieansprechen anhalten. Das ist wirklich vielversprechend, oder?

Im Swimmer-Plot sieht man, dass die Patienten zuvor natürlich vielfältige Therapien erhalten hatten: PD-L1-, CTLA-4- und TIGIT-Inhibitoren. Sogar etwas Sitravatinib ist dabei. Man sieht ein Ansprechen und eine gewisse Dauer der Wirkung, unabhängig von der Vorbehandlung bzw. über alle Vorbehandlungen hinweg. Das legt folgenden Ansatz nahe: Gotistobart in der Zweitlinie gegen Docetaxel testen, und zwar als Monotherapie, um eine Überlegenheit gegenüber Docetaxel nachzuweisen.

Das ist die PRESERVE-003-Studie: Diese Patienten haben Platin erhalten, haben IO erhalten und werden dann randomisiert zu Gotistobart oder Docetaxel. Es gibt zwei Stufen. Stufe 1 ist die Dosisoptimierung, in der Gotistobart in zwei Dosierungen eingesetzt wird, aber bereits für ein erstes Signal mit Docetaxel verglichen wird, mit 1:1:1-Randomisierung zu zwei Gotistobart-Dosen oder Docetaxel. Und natürlich, sobald diese erste Stufe abgeschlossen ist, das ist der aktuelle Stand, folgt die

formale kontrollierte Phase-III-Studie mit Gotistobart, 6 mg/kg, mit zwei Aufsättigungsdosen vs. Docetaxel.

Ich möchte Ihnen alle Details zu Stufe 1 zeigen. In beiden Stufen wurde stratifiziert nach Histologie, squamös versus nicht-squamös, Hirnmetastasen: ja oder nein, auch asymptomatische Hirnmetastasen waren in der Studie erlaubt, sowie Performance-Status und Region. Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben. Auch Ansprechrate und PFS werden untersucht. Die radiologische Beurteilung erfolgt verblindet und unabhängig durch Radiologen.

Ich konzentriere mich auf Stufe 1. Und wie Sie auch im Manuskript sehen, liegt der Fokus der weiteren Entwicklung auf dem Plattenepithelkarzinom, weil sich dort eine deutliche Wirksamkeit zeigte, die in Stufe 1 nur squamöse Tumoren betraf.

Hier stehen wir also. Es gibt die nicht-squamöse Subgruppe, 120 Patienten, anderswo beschrieben, aber heute geht es mir um diesen ungedeckten Bedarf beim Plattenepithelkarzinom, Hier wurden 87 Patienten mit der ausgewählten Dosis behandelt: 6 mg/kg mit zwei Aufsättigungsdosen. Diese Dosis wird weiterverfolgt. Hier sehen Sie den Patientenfluss. Zu den Patienten: Sie haben eine squamöse Histologie, Die meisten rauchen oder haben früher geraucht. Bei der PD-L1-Expression sehen Sie die übliche PD-L1-Verteilung, aber bei einigen Patienten wurde PD-L1 nicht getestet. Aber wir sind ohnehin in späten Linien, das ist nicht sehr wichtig. Hirnmetastasen fanden sich bei 13 % der Patienten. Alle hatten zuvor Platin und IO erhalten, 80 % davon gleichzeitig, und einige Patienten erhielten natürlich erst IO und dann Chemo, bei hohem PD-L1.

Das ist die erste sehr interessante Folie: Die Ansprechrate beim Plattenepithelkarzinom nach Chemo und IO liegt bei 20 % gegenüber nur 4 bis 5 % unter Docetaxel. Die bisherigen Serien beschreiben Ansprechraten zwischen 5 und 10 %. Wir liegen also im üblichen Bereich der Ansprechraten auf Docetaxel. Sehr vielversprechend: 20 % Ansprechrate für Gotistobart.

Besonders beeindruckend finde ich die Dauerhaftigkeit der Wirkung. Die mediane Ansprechdauer betrug 11 Monate. Das zeigt sich gut im Spider-Plot: versus 3,8 Monate unter Docetaxel.

Noch interessanter ist die 12-Monats-PFS-Rate von 25 % mit Gotistobart gegenüber den üblichen 0 % nach einem Jahr unter Docetaxel. Beim medianen PFS ist es wegen der sich kreuzenden Kurven wohl weniger offensichtlich, aber Sie sehen im weiteren Verlauf das Plateau unter Gotistobart. Die Hazard Ratio lag hier bei 0,69, und PFS war ein sekundärer Endpunkt.

Primärer Endpunkt ist das Gesamtüberleben, und hier betrug das mediane OS 18,5 Monate versus 10 Monate unter Docetaxel, mit einer Hazard Ratio von 0,56 und signifikantem *p*-Wert.

Wichtig: Wir haben jetzt eine interessante Nachbeobachtungsdauer von über zwei Jahren, die Daten sind also zeitlich recht stabil und dürften sich kaum noch ändern.

Wichtig: die Toxizität. Natürlich, wegen des therapeutischen Fensters und der stärkeren CTLA-4-Hemmung, die wir im Tumormikromilieu erreichen wollen, gibt es weiterhin Toxizitäten Grad 3 und höher unter Docetaxel und Gotistobart. Interessant ist übrigens, dass die Anteile etwa gleich sind in beiden Behandlungsarmen, mit therapiebedingten Abbrüchen bei etwa 13 % unter Gotistobart und 5 % unter Docetaxel. Wir müssen Nebenwirkungen also erkennen und behandeln. Sieben Patienten, 15 %, erhielten Gotistobart länger als 12 Monate.

Zur Toxizität: Unter Docetaxel sind die Nebenwirkungen chemotherapiebedingt. Unter Gotistobart sind sie immunvermittelt: GI-Toxizität, AST/ALT-Anstieg und ansonsten Fatigue und Exanthem, wie wir es unter CTLA-4-Hemmung sehen. Wichtig: Es handelt sich meist um geringgradige Toxizitäten, doch einige spezifische, gut bekannte Toxizitäten können Grad 3 und höher sein, in Dunkelblau,

wobei Kolitis und Leberwertveränderungen hier überwiegen. Also ein Profil, das wir gut kennen, bei einer Wirksamkeit, die über die bisherigen Ergebnisse hinausgeht.

Immunvermittelte Nebenwirkungen, die bei mindestens drei Patienten unter Gotistobart auftraten, sehen Sie auf dieser Folie: Diarrhö, Kolitis und Transaminitis, und deshalb ist engmaschiges Monitoring essenziell, besonders bei Kolitis und natürlich auch bei Lungenerkrankungen in dieser Patientengruppe. Immunvermittelte Lungenerkrankungen wie Pneumonitis oder ILD traten bei 6,7 % der Patienten auf, waren aber selten vom Grad 3. Natürlich muss das berücksichtigt werden in der Nachsorge der Patienten.

Nach medianem Follow-up von 25 Monaten betrug das mediane Gesamtüberleben 18,5 Monate unter Gotistobart versus 10 Monate unter Docetaxel, mit einer signifikanten Hazard Ratio von 0,56. Das Ansprechen war unter Gotistobart dauerhafter, mit einer beeindruckenden medianen Ansprechdauer von 11 Monaten versus 3,8 Monaten. Die 12-Monats-PFS-Rate lag bei 25 % mit Gotistobart versus 0 % unter Docetaxel. Das Sicherheitsprofil von Gotistobart entspricht der CTLA-4-Hemmung und der systemischen Treg-Depletion, aber wohl mit deutlich höherer Wirksamkeit der Treg-Depletion im Tumormikromilieu, was zu diesem Wirksamkeitsergebnis führt. Die Daten zeigen, dass der einzigartige Wirkmechanismus es Patienten ermöglicht, diese hohe Dosis zu tolerieren, und dass die therapeutische Wirksamkeit dank des Wirkmechanismus erreicht wird.

Die angestrebte Patientenzahl für den zulassungsrelevanten zweiten Studienabschnitt wurde erreicht, und wir sind gespannt, wie sich diese Daten weiterentwickeln und die Wirksamkeit von Gotistobart global bestätigen könnten.

Zur Perspektive, und mir ist es wichtig, das zu sagen, ich habe an vielen dieser Studien mitgearbeitet: Wie viele Misserfolge mussten wir trotz guter wissenschaftlicher Ansätze im Interesse unserer Patienten und als Fachgemeinschaft hinnehmen. Heute solche Ergebnisse zu haben, dass sich plötzlich das Überleben

fast verdoppelt bei einem spezifischen ungedeckten Bedarf wie dem Plattenepithelkarzinom, ist wirklich fantastisch zu sehen. Ich bin also gespannt, was uns der formale kontrollierte Phase-III-Teil von PRESERVE-003 sagen wird über die weitere Entwicklung von Gotistobart. Mit solchen Ergebnissen wird die Fachwelt diese Therapie sicherlich bereitwillig einsetzen. Das Management der CTLA-4-Toxizität ist uns gut vertraut, vom Melanom und auch aus einigen NSCLC-Daten, und wir würden es sehr gern einsetzen, sollte sich dies klar bestätigen.

Damit beenden wir die heutige Fortbildung. Vielen Dank fürs Zuhören, für Ihre Teilnahme und Ihre Aufmerksamkeit bei dieser Präsentation.