



Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München



Neuroendokrine Neoplasien ASCO 2023



Highlights 2023 vom amerikanischen Krebskongress am 17. Juni 2023
Alexander v. Werder



Rare Adult Solid Cancers
(ERN EURACAN)



Potentielle Interessenskonflikte des Autors

Der Autor erklärt, dass er Zuwendungen in Form von Reisekostenunterstützung und für Vorträge von folgenden Firmen erhalten hat.

Ipsen Pharma GmbH & Novartis AG



Highlights Neuroendokrine Neoplasien ASCO 2023

- Prävalenz von Keimbahnvarianten bei Patienten mit neuroendokrinen Tumoren des Pankreas.

Mohindroo C et al. (Poster)

Abstract 4135

- Erste Dosis-Eskalationsstudie am Menschen mit BI 764532, einem Delta-like Ligand 3 (DLL3)/CD3 IgG-ähnlichen T-Zell-Engager bei Patienten mit DLL3-positivem (DLL3+) kleinzelligem Lungenkrebs (SCLC) und neuroendokrinem Karzinom (NEC).

Wermke M et al. (Oral Abstract Session)

Abstract 4607

- Wirksamkeit und Sicherheit eines PD-1/PD-L1-Inhibitors in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie im Vergleich zu einer platinbasierten Chemotherapie allein bei Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem großzelligem neuroendokrinen Lungenkrebs.

Fengchun M et al. (Poster)

Abstract 54

Therapie in Abhängigkeit von:

- Grading NET G1-G3, **NEC G3**
- **hereditär oder sporadisch**
- Hormonaktivität: ja/ nein
- Primärtumor (**Pankreas**, Dünndarm, **Lunge** und andere ...)
- Ausdehnung: lokal, metastasiert, isolierte Lebermetastasen
- Tumorlast
- Somatostatinrezeptorexpression (sstr2): SSA, Radiorezeptorthherapie (PRRT)
- Tumorverlauf: progredient oder stabil
 - nach RECIST, (langsam oder schnell progredient)
 - Proliferation (<10% oder >10%)
 - Tumormarker
- Alter, Begleiterkrankungen, ECOG ...

Therapie erfolgt immer interdisziplinär (Tumorboard)

Chirurgie, Onkologie, Gastroenterologie, Endokrinologie,
 Nuklearmedizin, Pathologie, Radiologie + Interventionelle Radiologie

Prävalenz von Keimbahnvarianten bei Patienten mit pankreatischen Neuroendokrinen Tumoren

Screening auf pathologische (PV) und wahrscheinlich pathologische (LPV) Keimbahnvarianten bei Patienten mit einem pankreatischen NET (G1, G2, G3)

- in einer Hochrisiko-Kohorte (MD Anderson Cancer Center) und
- in einer zufälligen Kohorte (John Hopkins Hospital)

Hochrisiko-Kohorte

- frühzeitige Diagnose
- vorbekannte persönliche Krebsdiagnose, Krebserkrankungen in der Familie
- Hinweise für ein hereditäre Erkrankung / Syndrom



Mohindroo C et al. (Poster) # Abstract 4135

Hintergrund:

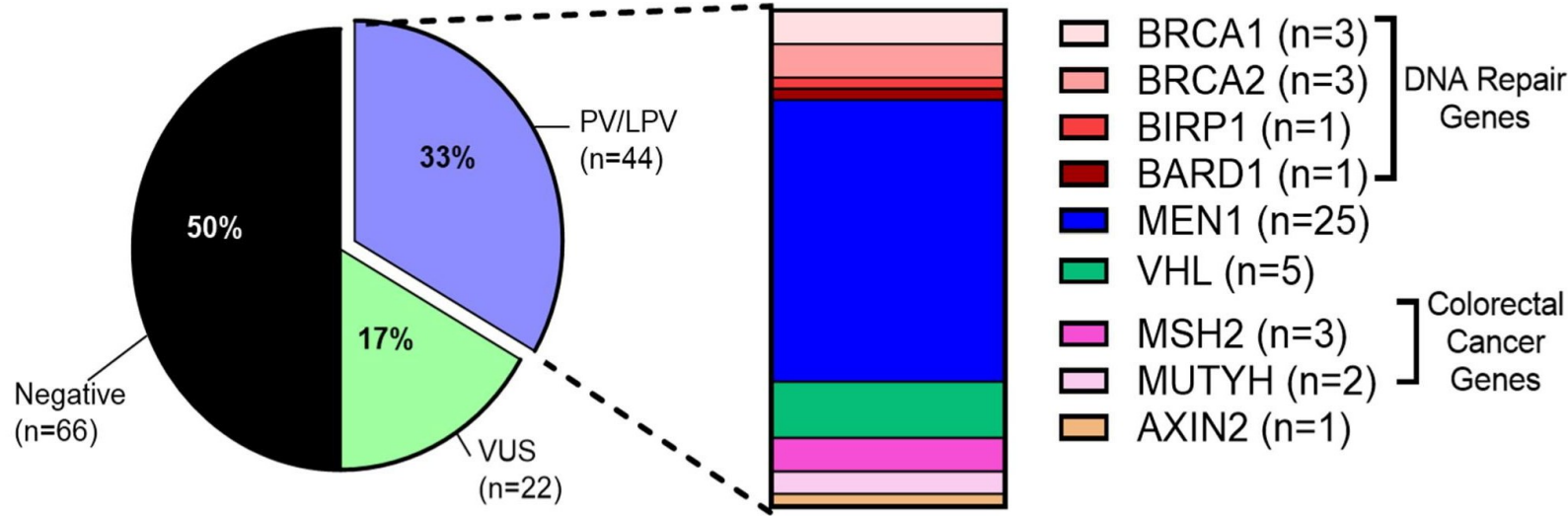
~ 10% alle pankreatischen NETs treten bei hereditären Erkrankungen auf, wie MEN1, MEN4 (CDNK1B), VHL, NF1 und TSC
 unerwartet viele Keimbahnmutationen, mehr als vermutet sowie teilweise bisher nicht bekannte...

Whole-genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumours Scarpa A et al. Nature 543; 65-71. (2017)

The diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumours (PanNETs) is increasing owing to more sensitive detection methods, and this increase is creating challenges for clinical management. We performed whole-genome sequencing of 102 primary PanNETs and defined the genomic events that characterize their pathogenesis. Here we describe the mutational signatures they harbour, including a deficiency in G:C > T:A base excision repair due to inactivation of *MUTYH*, which encodes a DNA glycosylase. Clinically sporadic PanNETs contain a larger-than-expected proportion of germline mutations, including previously unreported mutations in the DNA repair genes *MUTYH*, *CHEK2* and *BRCA2*. Together with mutations in *MEN1* and *VHL*, these mutations occur in 17% of patients. Somatic mutations, including point mutations and gene fusions, were commonly found in genes involved in four main pathways: chromatin remodelling, DNA damage repair, activation of mTOR signalling (including previously undescribed *EWSR1* gene fusions), and telomere maintenance. In addition, our gene expression analyses identified a subgroup of tumours associated with hypoxia and HIF signalling.

Clinically sporadic PanNETs contain a larger-than-expected proportion of germline mutations, including previously unreported mutations in the DNA repair genes *MUTYH*, *CHEK2* and *BRCA2*. Together with mutations in *MEN1* and *VHL*, these mutations occur in 17% of patients.

Figure 1 Germline genetic testing results. Frequency of individual pathogenic variants/likely pathogenic variants (PVs) and variants of unknown significance (VUSs) in the high-risk cohort



33 % pathologische / mögliche pathologische Keimbahnmutationen

High Risk Cohort (n=132)

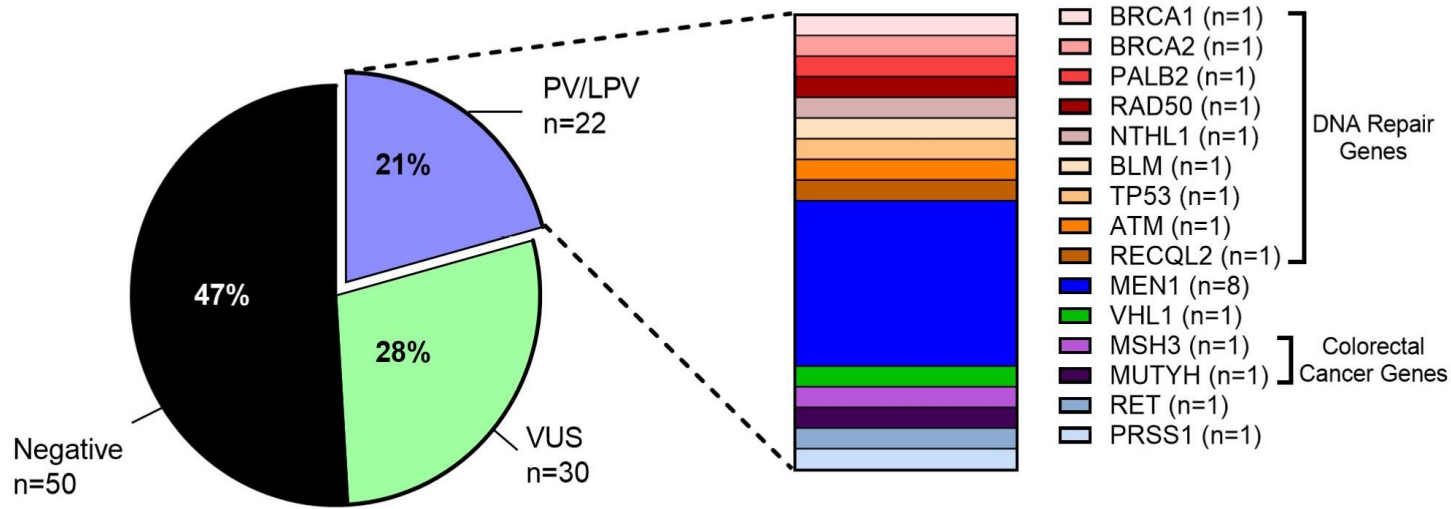
Clinical Variable	Total (n=132)	Negative for PV/LPV (n=88)	PV/LPV (n=44)	p value
Gender, n (%) (n=132)				
Male	63(48%)	39(61%)	24(38%)	0.35

Table 1 Comparison of demographic information, clinical characteristics, in the high-risk cohort

Clinical Variable	Total (n=132)	Negative for PV/LPV (n=88)	PV/LPV (n=44)	p value
Age at diagnosis-mean (range)(n=132) (years)	47.5(14-75)	50(14-75)	45(16-71)	0.002
Location, n (%) (n=132)				
Uncinate Process/Head	53(40%)	38 (57%)	15(34%)	0.31
Neck/Body/Tail	79(60%)	50 (43%)	29(66%)	
WHO Grade(n=77)				
Grade 1	30(39%)	20(38%)	10(42%)	0.77
Grade 2	45(59%)	32(60%)	13(54%)	
Grade 3	2(2%)	1(2%)	1(4%)	
Metastatic (n=132)	56(42%)	37(42%)	19(43%)	0.98
Surgery (n=132)	76(57%)	48 (55%)	28(63%)	0.35

Negative for PV/LPV (n=88)	PV/LPV (n=44)	p value
50(14-75)	45(16-71)	0.002

Figure 3 Germline genetic testing results. Frequency of individual pathogenic variants/likely pathogenic variants (PVs) and variants of unknown significance (VUSs) in the unselected cohort



21% pathologische / mögliche pathologische Keimbahnmutationen

Unselected Cohort (n=106)

Clinical Variable	Total (n=106)	Negative for PV/LPV (n=106)	PV/LPV (n=22)	p value
Gender, n (%) (n=106)				
Male	62 (58%)	51 (61%)	11 (50%)	0.46
Age at diagnosis-mean (range)(n=104) (years)	53.5 (20-82)	56.3 (21-82)	50.8 (20-74)	0.08
Family History of Cancer (n=75)	49 (65%)	37 (65%)	12 (67%)	0.89

Table 2 Comparison of demographic information, clinical characteristics, in the unselected cohort

Clinical Variable	Total (n=106)	Negative for PV/LPV (n=106)	PV/LPV (n=22)	p value
Tumor Focality (n=53)				
Unifocal	45 (85%)	38 (92%)	7 (58%)	0.0035
Size less than 3 cm	27 (44%)	18 (39%)	9 (60%)	0.23
Size more than 3 cm	34 (56%)	28 (61%)	6 (40%)	
WHO Grade (n=93)				
Grade 1	34 (37%)	26 (36%)	8 (40%)	0.83
Grade 2	46 (49%)	36 (49%)	10 (50%)	
Grade 3	13 (14%)	11 (15%)	2 (10%)	
Metastatic (n=103)	51 (50%)	44 (54%)	7 (33%)	0.14
Surgery (n=106)	64 (60%)	49 (58%)	15 (68%)	0.4

Zusammenfassung:

Patienten mit einem Pankreas NET haben häufig eine pathologische Keimbahnvariante

- 33% in der Hochrisiko-Kohorte und
- 21% in der unselektierten Kohorte

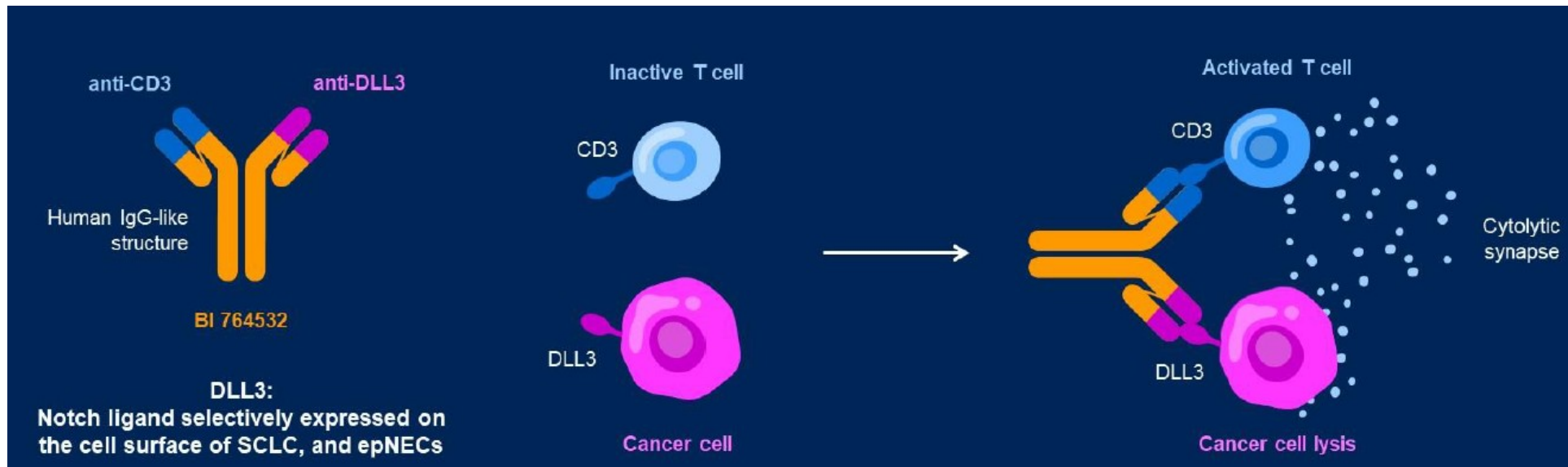
In beiden Kohorten treten pathologische Varianten auf, in den

- DNA-Reparatur-Genen und
- Genen, die mit dem kolorektalen Karzinom assoziiert sind.

(... neben den erwarteten Genen, der bekannten hereditären Erkrankungen)

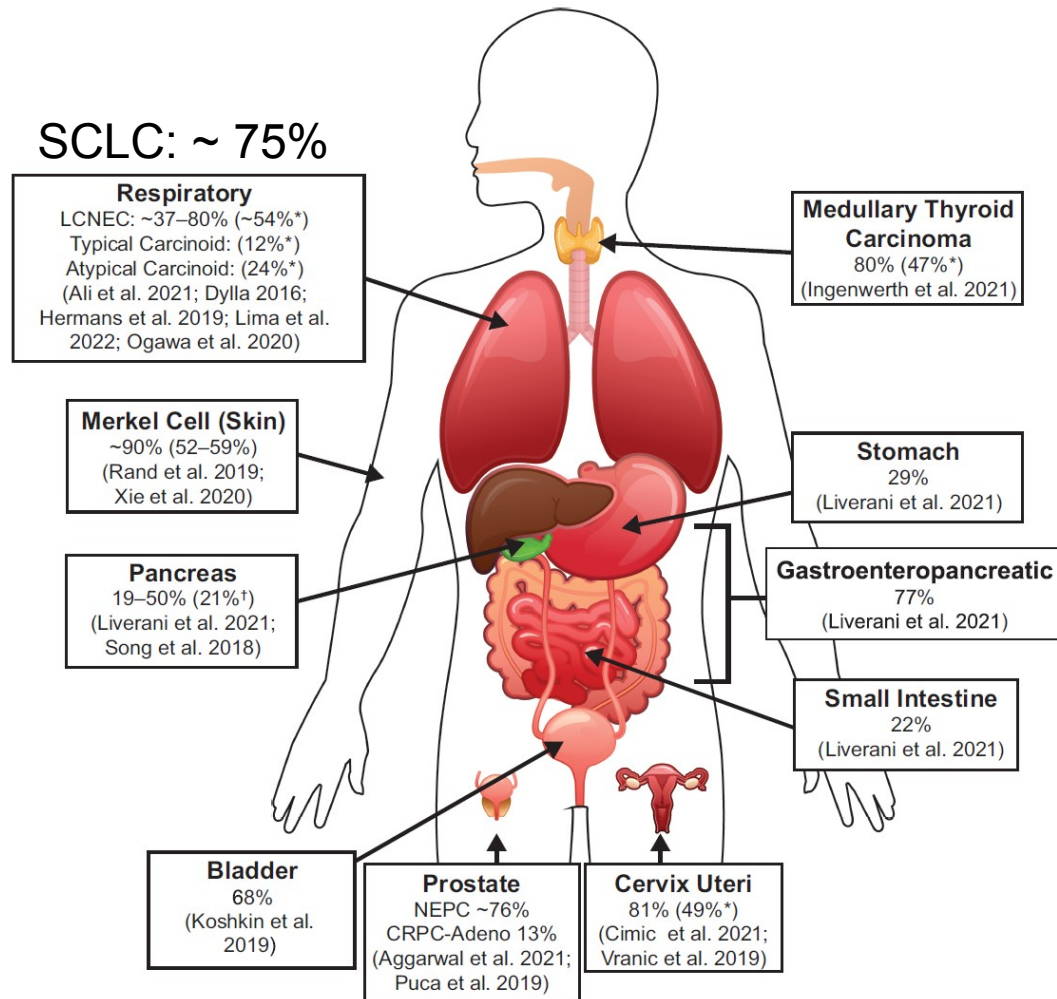
Erste Dosis-Eskalationsstudie am Menschen mit BI 764532, einem Delta-like Ligand 3 /CD3 IgG-ähnlichen T-Zell-Aktivator bei Patienten mit DLL3-positiven SCLC (n = 57), extrapulmonalen NECs (n = 41) sowie LCNECs (n = 9), fast alle vorbehandelt (n = 96%) mit mindestens einer Chemotherapie (Cis/ Eto), teilweise auch mehr als eine Therapie (n= 31%)

BI 764532 ist ein gezielter DLL3-T-Zell-Aktivator



- aktiviert die Patienten eigenen T-Zellen, um die DLL3-exprimierenden Tumorzellen zu zerstören.
- präklinische Daten hinsichtlich der Wirksamkeit bei DLL3-positiven Tumorzellen wie auch in einem Xenograft Mausmodell.

DLL3-Expression in NEN (vor allem NEC, aber auch typical and atypical Carcinoid der Lunge).



aus dem Review DLL3 as an Emerging Target for the Treatment of Neuroendocrine Neoplasms

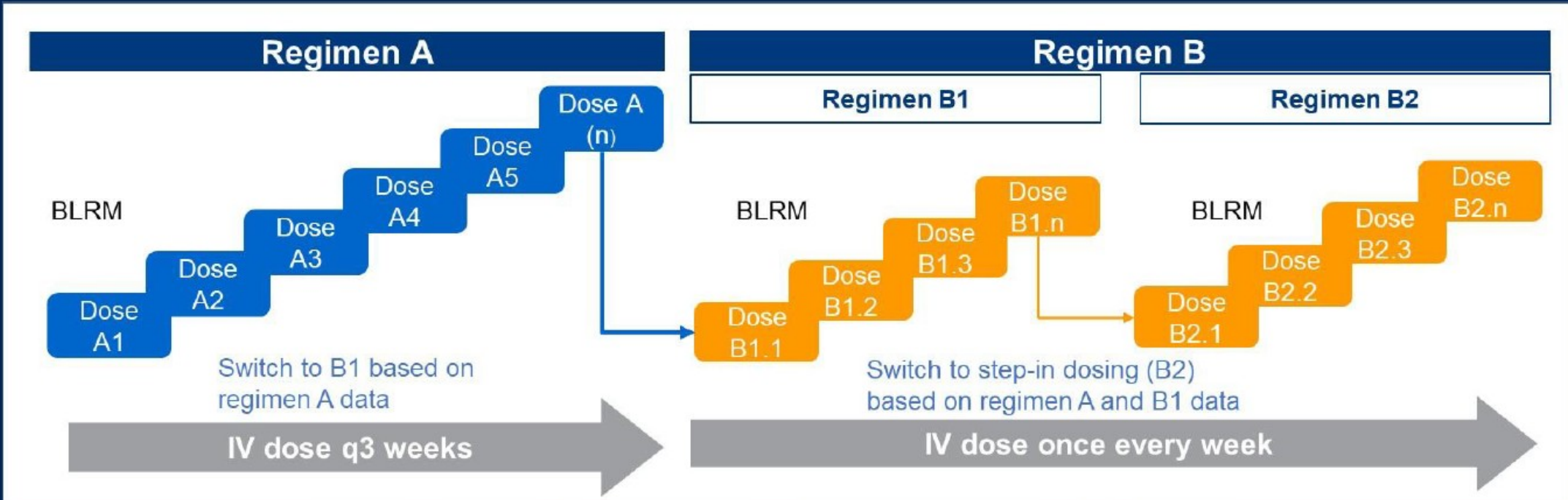
James Yao^{*1,†, ID}, Emily Bergsland^{2,‡}, Rahul Aggarwal², Ana Aparicio³, Himisha Beltran⁴, Judy S. Crabtree⁵, Christine L. Hann^{6, ID}, Toni Ibrahim⁷, Lauren A. Byers⁸, Hironobu Sasano^{9, ID}, John Umejiego¹⁰, Marianne Pavel¹¹

Figure 1. Representative DLL3 prevalence (ie, >1% DLL3-expressing cells) by immunohistochemistry in NEN tumors.^{89,93,97-109}

*Prevalence of high DLL3 expression (ie, ≥50% of DLL3-expressing cells). †Strongly positive for DLL3.

Abbreviations: Adeno, adenocarcinoma; CRPC, castration-resistant prostate cancer; DLL3, delta-like ligand 3; LCNEC, large-cell neuroendocrine cancer; NEPC, neuroendocrine prostate cancer; NEN, neuroendocrine neoplasms.

First-in-human dose escalation trial of BI 764532 in patients with SCLC or NECs: NCT04429087



Primary endpoints
<ul style="list-style-type: none"> • MTD • DLTs in the MTD evaluation period

Secondary endpoints
<ul style="list-style-type: none"> • Objective response (RECIST 1.1) • PK parameters

- Patients are treated until disease worsening or a maximum duration of 36 months

Key inclusion criteria

Advanced SCLC,
LCNEC, or epNEC

DLL3 positive (archived tissue or
in-study biopsy) according to
central* review

Failed/ineligible for available
standard therapies (≥1 line of
platinum-based chemotherapy)

Adequate liver, bone marrow
and renal function

ECOG PS 0/1

As of March 2023†	N=107‡
Median age, years (range)	60.0 (32–79)
Male, n (%)	61 (57)
Prior lines of therapy, n (%)	
1–2	72 (67)
≥3	33 (31)
ECOG PS 0/1, n (%)	28 (26)/78 (73)
Prior PD-1/PD-L1, n (%)	52 (49)
Brain/liver metastases, n (%)	41 (38)/60 (56)



SCLC



epNEC
(extrapulmonary
origin)



LCNEC

Most common treatment-related AEs (>10% patients)

TRAE, n (%)	Total (N=107; 100%)*		
	All grade	Grade 1–2	Grade 3–5
Number of pts with ≥1 TRAE	92 (86)	63 (59)	29 (27)
CRS	63 (59)	61 (57)	2 (2)
Lymphocyte count decreased	21 (20)	4 (4)	17 (16)
Dysgeusia	21 (20)	21 (20)	0
Asthenia	20 (19)	19 (18)	1 (<1)
Pyrexia	19 (18)	19 (18)	0
AST increased	15 (14)	13 (12)	2 (2)
Fatigue	15 (14)	14 (13)	1 (<1)
Nausea	13 (12)	13 (12)	0

- **CRS managed with supportive care, corticosteroids, and/or anti-IL-6R antibodies**
- **Patients with AEs/TRAEs leading to discontinuation: 13%/4%**

*Safety population:
≥1 dose of BI 764532

DLTs (treatment period)

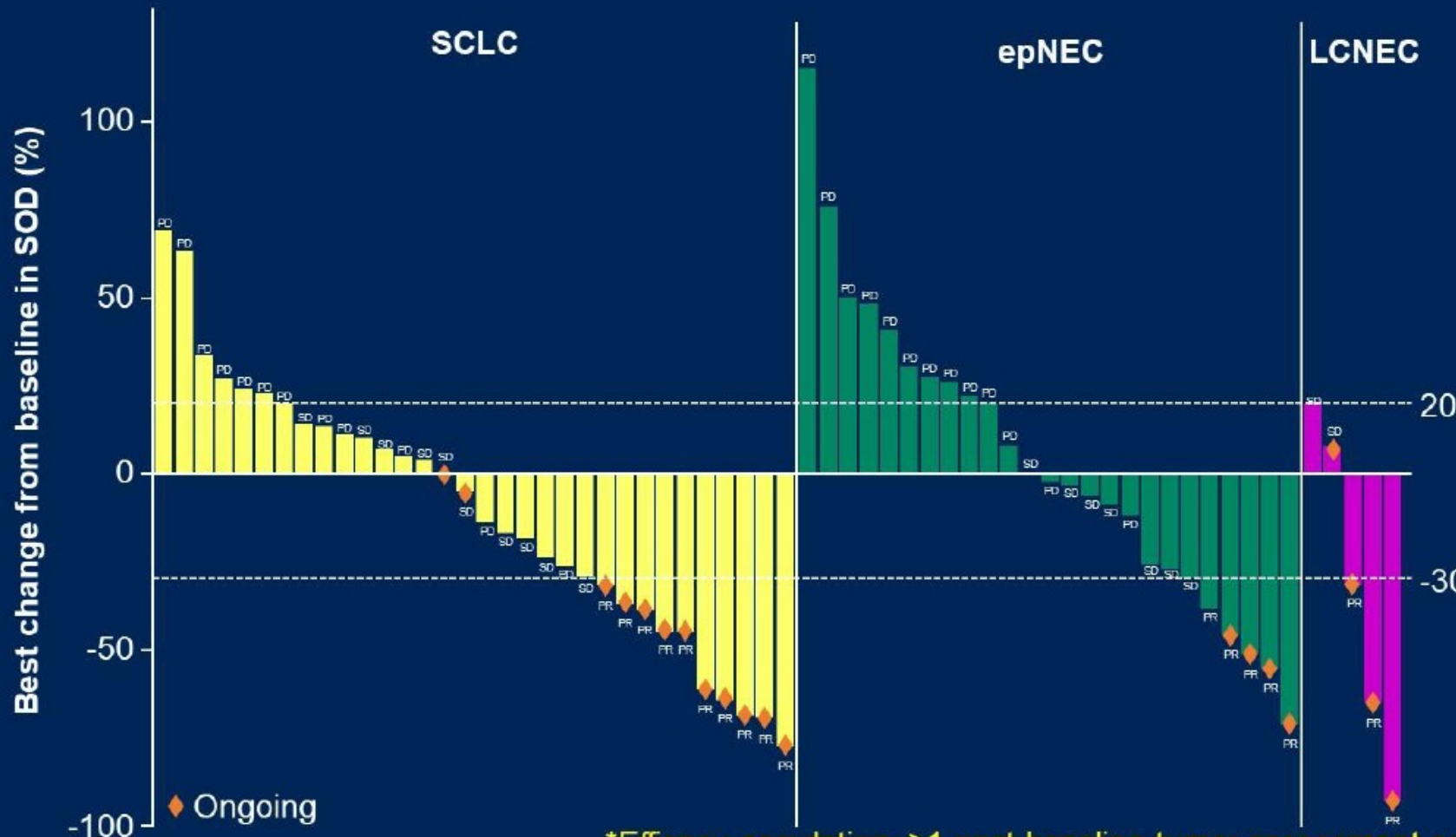
AEs, n	Total (N=107*)
DLTs[†]	5
CRS grade 3–4	2
Confusional state grade 3	1
Infusion-related reaction grade 2	1
Nervous system disorder grade 3	1

- MTD has not been reached and dose escalation is ongoing
- DLTs were reversible and patients recovered

[†]DLTs: Grade ≥3 AEs (NCI CTCAE v5) that are clearly not due to underlying malignancy or an extraneous cause (with exceptions as specified in study protocol e.g.) or AEs that require permanent discontinuation of BI 764532

*Safety population: ≥1 dose of BI 764532

Efficacy by tumor type (doses $\geq 90 \mu\text{g/kg}$)

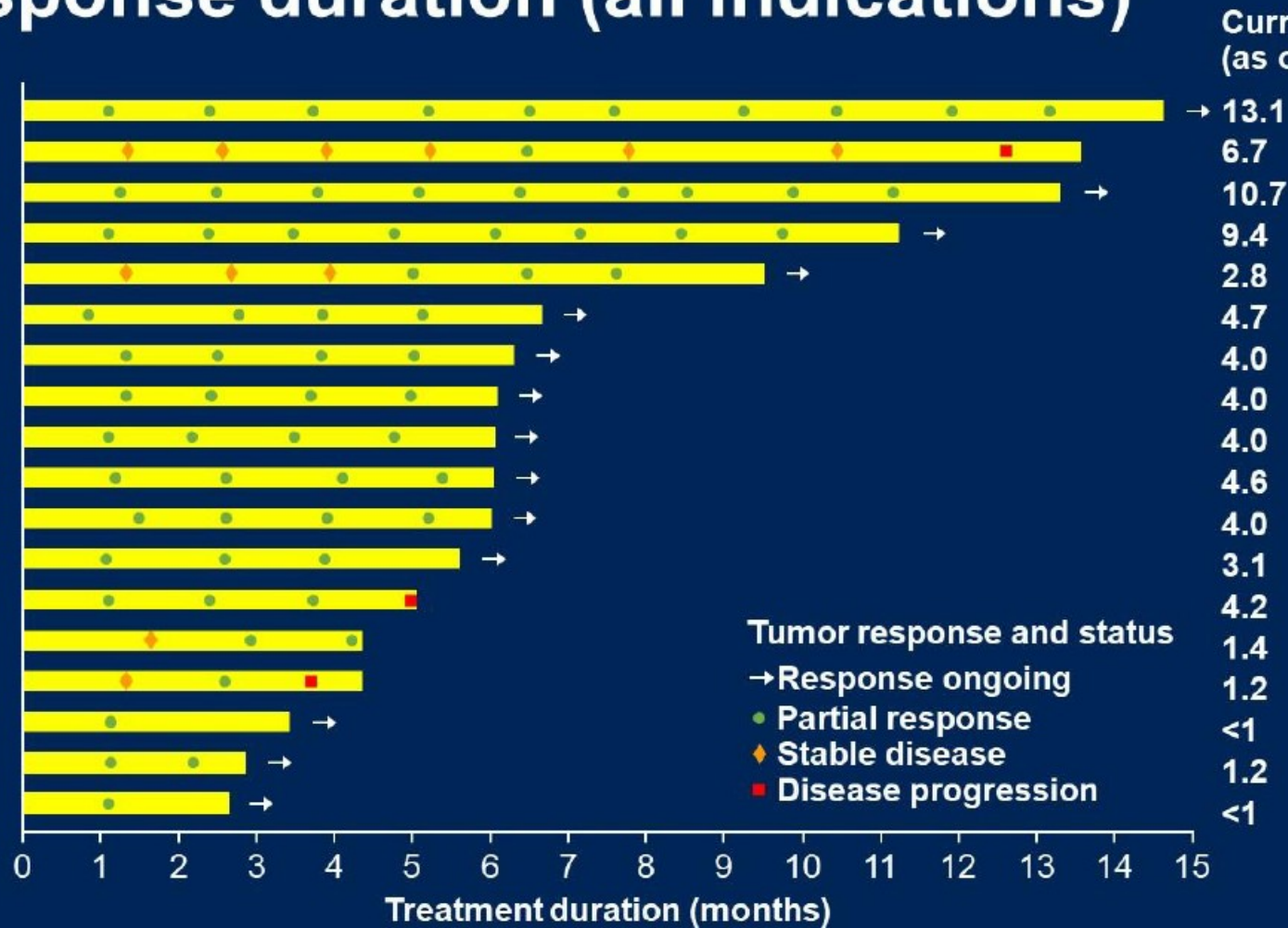


n, (%)	SCLC (n=39; 100%)*	epNEC (n=27; 100%)*	LCNEC (n=5; 100%)*
PR	10 (26)	5 (19)	3 (60)
SD	10 (26)	7 (26)	2 (40)
PD	12 (31)	13 (48)	0
DCR	20 (51)	12 (44)	5 (100)
NE†	7 (18)	2 (7)	0

- Efficacy i.e. tumor shrinkage was observed across all enrolled tumor types

*Efficacy population: ≥ 1 post-baseline tumor assessment or permanently discontinued prior to tumor assessment; responses evaluated per RECIST v1.1 criteria; †Discontinued prior to tumor assessment

Response duration (all indications)



- Responses are ongoing in 14/18 responders
- Median duration of response has not been reached
- Responses appear to be durable

*Duration of objective response (DoR) is defined as the time from first documented complete response (CR) or partial response (PR) until the earliest of disease progression or death among patients with objective response according to RECIST 1.1.

Erste Dosis-Eskalationsstudie am Menschen mit BI 764532, einem Delta-like Ligand 3 /CD3 IgG-ähnlichen T-Zell-Aktivator bei Patienten mit DLL3-positiven SCLC (n = 57), extrapulmonalen NECs (n = 41) sowie LCNECs (n = 9), fast alle vorbehandelt (n = 96%) mit mindestens einer Chemotherapie (Cis/ Eto), teilweise auch mehr als eine Therapie (n= 31%) Wermke M et al. J Clin Oncol 41, 2023 (suppl 16; Abstract # 8502)

✓ **Primäre Endpunkte**

- Maximal verträgliche Dosis
- Dosis einschränkende Toxizitäten
 - vor allem CRS (Cytokine-Release-Syndrom), in 59% der Fälle, meist Grad 1-2, behandelbar
 - Bei klinisch wirksamen Dosen ist die Sicherheit klinisch akzeptabel und behandelbar
 - Rate der Abbrüche durch Medikamenten-assoziierte Nebenwirkungen war niedrig (4%)
 - Dosis einschränkende Toxizitäten (n= 4 von insgesamt n = 107)

✓ **Sekundäre Endpunkte**

- Objektive Ansprechraten
- Pharmakokinetik
 - vielversprechend bis zu 25% ORR, wenn Dosis ≥ 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$
 - Ansprechen scheint dauerhaft zu sein, soweit derzeit beurteilbar
 - die Optimierung der Dosisfindung wird fortgesetzt

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!



Rare Adult Solid Cancers
(ERN EURACAN)

