

Highlights

Zielgerichtete und Immuntherapien beherrschen die Studienlandschaft

Nachdem man in den letzten Jahren viele Erfahrungen mit zielgerichteten und Immuntherapien hat sammeln können, wird immer häufiger der spezifische Vorteil der Wirkstoffklassen in der Kombination beider Wirkmechanismen gesucht. An der virtuellen Jahrestagung der European Society of Medical Oncology (ESMO) wurden Ergebnisse zu praxisverändernden Therapiestrategien bei diversen Tumorentitäten veröffentlicht.

HER2-negatives Magenkarzinom:

Nivolumab plus Chemotherapie ist potenzieller neuer Standard

Patienten mit fortgeschrittenem HER2-negativen Adenokarzinom des Magens (GC), des gastroösophagealen Übergangs (GEJC) oder des Ösophagus (EC) haben eine schlechte Prognose von < 1 Jahr Überleben. Die randomisierte, dreiarmlige Phase-III-Studie CheckMate 649 untersuchte die Erstlinientherapie mit Nivolumab plus Ipilimumab versus Nivolumab plus Chemotherapie versus alleinige Chemotherapie bei dieser Patientenklientel. 789 Patienten im Nivolumab-Arm wurden mit Nivolumab (360 mg) plus XELOX im 3-wöchigen Schema (q3w) oder mit Nivolumab (240 mg) plus FOLFOX im 2-wöchigen Schema (q2w) behandelt. Im Kontrollarm erhielten 792 Patienten XELOX (q3w) oder FOLFOX (q2w). Die Patienten wiesen in 70% der Fälle ein Magenkarzinom auf. Primäre Endpunkte waren das Gesamtüberleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patienten mit einem PD-L1-CPS ≥ 5 . Am ESMO-Kongress wurden die ersten Ergebnisse im Vergleich von Nivolumab plus Chemotherapie versus Chemotherapie mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten präsentiert (1).

Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt: Das mediane OS bei Patienten mit PD-L1-CPS ≥ 5 wurde durch die Hinzunahme von Nivolumab zur Chemotherapie von 11,1 auf 14,4 Monate verlängert. Das Sterberisiko wurde um 29% verringert (Hazard Ratio [HR]: 0,71; 95%-Konfidenzintervall [95%-KI]: 0,59–0,86; $p < 0,0001$). Auch bei Patienten mit einem PD-L1-CPS

≥ 1 konnte eine signifikante Verlängerung des OS von median 11,3 auf 14,0 Monate beobachtet werden (HR: 0,77; 95%-KI: 0,64–0,92; $p = 0,0001$).

Für alle in beide Studienarme randomisierten Patienten ergab sich ein Unterschied des medianen OS von 2,2 Monaten (13,8 vs. 11,6 Monate) mit einer HR von 0,80 (95%-KI: 0,68–0,94; $p = 0,0002$). Bezüglich des PFS zeigte sich in der Kohorte der Patienten mit einem PD-L1-CPS ≥ 5 eine Reduktion des Risikos für einen Progress um 32% (HR: 0,68; 98%-KI: 0,56–0,81; $p < 0,0001$). Die Kombination hat das Potenzial, zu einer neuen Standarderstlinientherapie bei Patienten mit einem negativen oder unbekannten HER2-Status zu werden.

Ösophaguskarzinom:

Erstlinientherapie mit Pembrolizumab plus Chemotherapie

Mit der Pembrolizumab-Monotherapie wurde bereits Antitumoraktivität bei Patienten mit fortgeschrittenem EC in späteren Therapielinien gezeigt. In der randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE-590 wurde die Zugabe von Pembrolizumab zu Chemotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem EC auch in der ersten Therapielinie untersucht (2). Primäre Endpunkte der Studie waren das OS sowie das PFS.

Mit der zusätzlichen Pembrolizumab-Therapie konnte das Sterberisiko gegenüber alleiniger Chemotherapie um 27% signifikant reduziert werden (HR: 0,73; 95%-KI: 0,62–0,86; $p < 0,0001$). Das mediane OS wurde durch die Immuntherapie von 9,8 auf 12,4 Monate verlängert. Nach 12 Monaten lebten 51 versus 39% und

nach 24 Monaten 28 versus 16% der Patienten. Auch das Risiko für einen Progress wurde um 35% reduziert (HR: 0,65; 95% KI: 0,55–0,76). Im Median lebten die Patienten 6,3 versus 5,8 Monate progressionsfrei. Die 12- und 18-Monats-PFS-Raten betrugen 25 versus 12% beziehungsweise 16 versus 6%. In Subgruppenanalysen zeigte sich ein Benefit insbesondere für Patienten mit einem CPS ≥ 10 und einer squamösen Histologie. Pembrolizumab plus Chemotherapie könnte damit ein neuer Standard der ersten Therapielinie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem, nicht resektablem oder metastasiertem EC einschliesslich GEJC unabhängig von ihrer Histologie oder dem Biomarkerstatus sein.

Kolorektalkarzinom:

Chemotherapiefreie Rechallenge-Therapie mit Cetuximab plus Avelumab

Die Kombination von Immuntherapie und EGFR-Antikörper ist laut der CAVEmCRC-Studie eine vielversprechende Therapiestrategie für Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) und RAS-Wildtyp in der dritten Therapielinie (3). Die einarmige Phase-II-Studie untersuchte die Effektivität von Avelumab (10 mg/kg, q2w) plus Cetuximab (250 mg/m², q1w) bei 77 Patienten mit RAS-Wildtyp-mCRC, die in der ersten Therapielinie unter einer Kombination mit Chemotherapie und Anti-EGFR-Antikörper eine komplette oder partielle Remission erreicht hatten. Der primäre Endpunkt der CAVEmCRC-Studie war ein medianes OS von wenigstens 11 Monaten – als 37,5%ige Verlängerung des historischen medianen OS einer Drittlinientherapie von 8 Monaten. Im Ergebnis betrug das OS unter Avelumab plus Cetuximab median 13,1 Monate (90%-KI: 8,1–18,0). Das mediane PFS lag bei 3,6 Monaten (95%-KI: 3,2–4,1). Ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung wurde bei 65% der Patienten gesehen. Die Kombinationstherapie erwies sich als gut verträglich, mit niedriger

Inzidenz von Grad-3-Rash (14%) und Diarrhö (4%). Es wurden keine hämatologischen Toxizitäten festgestellt.

Die Ergebnisse der CAVE-mCRC-Studie liefern eine erste prospektive klinische Evidenz, dass die Therapie mit Cetuximab plus Avelumab als Rechallenge-Strategie effektiv, gut verträglich und machbar bei vorbehandelten chemotherapierefraktären RAS-Wildtyp-Patienten ist. Das chemotherapiefreie Regime ist bezüglich der Sicherheit und der Wirksamkeit gut vergleichbar mit den derzeit verfügbaren Drittliniestandardtherapien.

Lungenkarzinom:

Pembrolizumab in erster Therapielinie Chemotherapie überlegen

Eine Monotherapie mit Pembrolizumab erwies sich in der KEYNOTE-024-Studie einer platinbasierten Chemotherapie bei Patienten mit metastasiertem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) und PD-L1-TPS $\geq 50\%$ sowie ohne EGFR- oder ALK-Alterationen als überlegen. Das wurde von den am ESMO-Kongress präsentierten 5-Jahres-Daten bestätigt (4). 305 neu diagnostizierte NSCLC-Patienten (Stadium IV) wurden randomisiert mit Pembrolizumab (200 mg, q3w) über 2 Jahre oder mit 4 bis 6 Zyklen einer Platinumdoulette behandelt. 34 versus 29 Patienten komplettierten die Studienmedikation, 72 versus 77 Patienten brachen die Therapie aufgrund einer Tumordprogression und 31 versus 18 Patienten aufgrund von Nebenwirkungen ab. Nach 5 Jahren lebten 31,9 versus 16,5% der Patienten im Pembrolizumab-beziehungsweise im Chemotherapie-Arm (HR: 0,62; 95%-KI: 0,48–0,81). Das mediane OS verdoppelte sich, trotz Wechsel von 66% der Patienten vom Chemotherapie- in den Pembrolizumab-Arm, von 13,4 auf 26,3 Monate. Ein Drittel der Patienten mit wiederholter Pembrolizumab-Therapie bei Progress erreichte erneut ein Ansprechen. Pembrolizumab wurde insgesamt besser als die Chemotherapie vertragen.

Cemiplimab verlängert OS gegenüber Chemotherapie

In der Phase-III-Studie EMPOWER-Lung 1 wurde auch für die Monotherapie mit dem Anti-PD-1-Antikörper Cemiplimab

ein Vorteil gegenüber Chemotherapie-doulette in der ersten Therapielinie bei NSCLC-Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (EGFR-, ALK-, ROS1-Wildtyp) beobachtet (5). Insgesamt wurden 710 Patienten eingeschlossen, wovon 563 eine PD-L1-Expression $\geq 50\%$ aufwiesen. Innerhalb der ITT-Population wurde eine Reduktion des Sterberisikos um 32% (HR: 0,68; 95%-KI: 0,53–0,87; $p = 0,0022$), innerhalb der Population mit PD-L1 $\geq 50\%$ um 43% (HR: 0,57; 95%-KI: 0,42–0,77; $p = 0,0002$) erreicht. Der OS-Vorteil unter Cemiplimab wurde trotz des Wechsels von 75% der Patienten im Chemotherapie- in den Cemiplimab-Arm gesehen. Das Risiko für einen Progress wurde im Vergleich der beiden Studienarme um 41% (ITT-Population: HR: 0,59; 95%-KI: 0,49–0,72; $p = 0,0001$) beziehungsweise um 46% (Population mit PD-L1 $\geq 50\%$: HR: 0,54; 95%-KI: 0,43–0,68; $p = 0,0001$) reduziert. 36,5 versus 20,6% beziehungsweise 39,2 versus 20,4% der Patienten beider Studienarme sprachen auf die Therapie an. Es konnte eine starke Korrelation zwischen höherer PD-L1-Expression und vermehrter Tumorschrumpfung nachgewiesen werden.

Prostatakarzinom:

Kombinierte AR-/AKT-Blockade bei PTEN-Defizienz

Bei etwa 40 bis 50% der Patienten mit metastasiertem kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC) liegt ein Verlust der AKT-Phosphatase PTEN vor. Der Verlust von PTEN ist beim mCRPC assoziiert mit einer schlechten Prognose und einer reduzierten Wirksamkeit der Androgenrezeptor(AR)-Blockade. Die placebokontrollierte Phase-III-Studie IPA-Tential150 untersuchte die Wirksamkeit und die Sicherheit von Ipatasertib plus Abirateron/Prednison bei therapie-naiven mCRPC-Patienten mit asymptomatischer oder mild symptomatischer Erkrankung (6). In die Studie wurden 1101 Patienten eingeschlossen, wovon 521 einen PTEN-negativen Tumor aufwiesen. Innerhalb der PTEN-negativen Population wurde eine signifikante Verlängerung des radiologischen PFS (rPFS) durch Zugabe von Ipatasertib zu Abirateron beobachtet (HR: 0,77; 95%-KI: 0,61–0,98; $p = 0,0335$). Das mediane rPFS betrug 18,5 versus 16,5 Monate. Für die ITT-Popula-

tion wurde ein Median von 19,2 versus 16,6 Monate festgestellt, das mit einer HR von 0,84 (95%-KI: 0,71–0,99) und einem p-Wert von 0,0431, der die prädefinierte statistische Signifikanz nicht erreichte. Die Ansprechrate lag bei 62 versus 39% für Patienten der PTEN-negativen Population, und die Dauer der Remissionen betrug 17,7 versus 13,9 Monate. Das OS war in den Studienarmen in beiden Populationen nicht verschieden. Bei insgesamt 208 Patienten wurde die PTEN-Defizienz mittels NGS (next generation sequencing) identifiziert. In dieser genauer definierten Population wurde eine Risikoreduktion für einen radiologischen Progress um 35% beobachtet (HR: 0,65; 95%-KI: 0,45–0,95; $p = 0,0206$). Im Median lebten die Patienten 19,1 versus 14,2 Monate ohne Tumordprogress.

PARP-gerichtete Therapie verlängert Überleben

Die im Verhältnis 2:1 randomisierte Phase-III-Studie PROfound untersuchte den PARP-Inhibitor Olaparib (300 mg, bid) gegen Enzalutamid oder Abirateron/Prednison bei Patienten mit mCRPC und Krankheitsprogress unter einer AR-gerichteten Hormontherapie. In Kohorte A wurden 245 Patienten aufgenommen, die eine BRCA1-, BRCA2- oder ATM-Mutation aufwiesen. Kohorte B umfasste Patienten mit 12 anderen präspezifizierten Genalterationen. Am ESMO-Kongress wurden die finalen OS-Daten der Studie präsentiert (7).

Das mediane OS in Kohorte A wurde von 14,7 im Kontrollarm auf 19,1 Monate im Olaparib-Arm verlängert (HR: 0,69; 95%-KI: 0,50–0,97; $p = 0,0175$). Die Daten der Kohorte B zeigten keinen signifikanten OS-Unterschied zwischen den Studienarmen. In einer explorativen Subgruppenanalyse der finalen OS-Daten bezüglich der einzelnen Genmutationen wurde ein signifikanter Vorteil nur für Patienten mit BRCA2-Mutation gesehen (HR: 0,59; 95%-KI: 0,37–0,95). Die Subgruppe der Patienten mit BRCA1-Mutation war mit 13 Fällen zu klein für eine signifikante Aussage, schien aber auch von der Olaparib-Therapie zu profitieren (HR: 0,42; 95%-KI: 0,12–1,53). Für ATM-Mutationen wurde der Therapievorteil mit Olaparib nicht bestätigt (HR: 0,93; 95%-KI: 0,53–1,75). Auch bezüglich der in Kohorte B unter-

suchten 12 Genmutationen konnte kein OS-Vorteil gesehen werden (z. B. CDK12), oder die Stichprobengrösse war zu klein für eine Aussage.

Abirateron plus ADT in Langzeitbeobachtung bestätigt

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,1 Jahren wurde nun die Langzeitbeobachtung der Studienarme Abirateron plus hormonablativ Therapie (ADT) versus ADT der mehrarmigen STAMPEDE-Studie präsentiert (8). Untersucht wurden 1003 Patienten mit metastasierter Erkrankung bei Studieneinschluss, wovon 125 immer noch mit Abirateron behandelt werden. Das Sterberisiko wurde durch die zusätzliche Gabe von Abirateronacetat/Prednison um 40% gegenüber alleiniger ADT reduziert (HR: 0,60; 95%-KI: 0,50–0,71; $p < 0,0001$).

Das mediane OS wurde von 3,8 auf 6,6 Jahre verlängert. Das versagensfreie Überleben (FFS) betrug median 0,96 Jahre unter ADT versus 4,3 Jahre unter Abirateron plus ADT (HR: 0,34; 95%-KI: 0,29–0,40). Ein OS-Vorteil durch die zusätzliche Abirateron-Therapie wurde sowohl bei Patienten mit niedrigem (HR: 0,55; 95%-KI: 0,41–0,76; $p < 0,0001$) als auch mit hohem Risiko (HR: 0,54; 95%-KI: 0,43–0,69; $p < 0,0001$) gesehen. Auch die Tumorstärke beeinflusste den Therapievorteil nicht: Bei Patienten mit geringer Tumorstärke wurde das Sterberisiko um 47% (HR: 0,53; 95%-KI: 0,38–0,74; $p < 0,0001$) und bei Patienten mit hoher Tumorstärke um 41% (HR: 0,59; 95%-KI: 0,47–0,74; $p < 0,0001$) reduziert.

Nierenzellkarzinom:

Kombination von Cabozantinib und Atezolizumab

In der Phase-Ib-Studie COSMIC-021 wurden therapie-naive Patienten mit fortgeschrittenem klarzelligen Nierenzellkarzinom (ccRCC) mit der Kombination von Cabozantinib (40 mg oder 60 mg, qd) und Atezolizumab (1200 mg i.v., q3w) behandelt. Primärer Endpunkt war die Ansprechrate laut Prüfartzbericht. Am ESMO-Kongress wurden die Daten für alle 70 eingeschlossenen Patienten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit

von 25,8 Monaten (40 mg qd Cabozantinib, $n = 34$) beziehungsweise 15,3 Monaten (60 mg Cabozantinib, $n = 36$) vorgestellt (9).

Ein Ansprechen auf die Behandlung zeigten 53% der Patienten im 40-mg- und 58% der Patienten im 60-mg-Arm, und zwar mit 3 beziehungsweise 11% Komplettremissionen. Zudem wurde bei 41 und bei 33% der Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung als bestes Ansprechen beobachtet. Die mediane Dauer des Ansprechens war im 40-mg-Arm noch nicht erreicht (Spanne: 12,4 Monate bis nicht erreicht) und betrug im 60-mg-Arm 15,4 Monate (Spanne: 8,1 Monate bis nicht erreicht). Die Zeit bis zum objektiven Ansprechen betrug median 1,4 beziehungsweise 1,5 Monate. Eine Tumorschrumpfung, gleichwelchen Ausmasses, wurde bei 94 und bei 92% der beiden Cabozantinib-Kohorten gesehen. Mit 17 beziehungsweise 19 PFS-Ereignissen zur Zeit der Auswertung betrug das mediane PFS 19,5 Monate (40 mg) und 15,1 Monate (60 mg). Ein positiver PD-L1-Status und eine hohe CD8-Expression korrelierten mit einer grösseren Tumorschrumpfung und einer höheren Ansprechrate.

Nivolumab plus Cabozantinib in Erstlinie bestätigt

Aufgrund vielversprechender Ergebnisse einer Phase-I-Studie wurde die Kombination von VEGF-gerichteter und immunonkologischer Wirkstrategie in der Phase-III-Studie CheckMate 9ER mit Cabozantinib plus Nivolumab gegen Sunitinib als Erstlinientherapieoption geprüft (10). In der multizentrischen Phase-III-Studie CheckMate 9ER erhielten 651 therapie-naive Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasierten RCC randomisiert Nivolumab (240 mg i.v., q2w) plus Cabozantinib (40 mg oral, täglich) oder Sunitinib (50 mg oral, d1–28, q6w) bis Krankheitsprogress.

Mit der Kombinationstherapie wurde das Risiko für einen Progress um 49% gegenüber Sunitinib gesenkt (HR: 0,51; $p < 0,0001$). Im Median betrug das PFS 16,6 Monate unter Nivolumab plus Cabozantinib versus 8,3 Monate unter Sunitinib. Das Sterberisiko konnte um 40% redu-

ziert werden (HR: 0,60; $p = 0,0010$), wobei das mediane OS in beiden Studienarmen noch nicht erreicht war. Es sprachen 55,7 versus 27,1% der Patienten auf die Therapieregime an ($p < 0,0001$). Die Lebensqualität, erfasst mit dem FKS1-19-Score, wurde unter Nivolumab plus Cabozantinib erhalten, während es unter Sunitinib zu einer konsistenten Verschlechterung über den Studienverlauf kam. Mit diesen Ergebnissen erweist sich die Kombination aus Nivolumab plus Cabozantinib als potenzielle Erstlinienoption für Patienten mit fortgeschrittenem RCC. ■

Ine Schmale

Referenzen:

- Möhler M et al.: Nivolumab plus chemotherapy versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649 study. ESMO 2020, Abstr. #LBA6.
- Kato K et al.: Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase 3 KEYNOTE-590 study. ESMO 2020, Abstr. #LBA8.
- Martinelli E et al.: Avelumab plus cetuximab in pretreated RAS wild type metastatic colorectal cancer patients as a rechallenge strategy: The phase II CAVE (cetuximab-avelumab) mCRC study. ESMO 2020, Abstr. #3970.
- Brahmer J et al.: KEYNOTE-024 5-year OS update: First-line (1L) pembrolizumab (pembro) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with metastatic NSCLC and PD-L1 tumour proportion score (TPS) $\geq 50\%$. ESMO 2020, Abstr. #LBA51.
- Sezer A et al.: EMPOWER-Lung 1: Phase III first-line (1L) cemiplimab monotherapy vs platinum-doublet chemotherapy (chemo) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) $\geq 50\%$. ESMO 2020, Abstr. #LBA52.
- de Bono J et al.: IPTential150: Phase III study of ipatasertib (ipat) plus abiraterone (abi) vs placebo plus abi in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). ESMO 2020, Abstr. #LBA4.
- de Bono J et al.: Final overall survival analysis of PROfound: Olaparib vs physician's choice of enzalutamide or abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations. ESMO 2020, Abstr. #6100.
- James N et al.: Abiraterone acetate plus prednisone for hormone-naïve prostate cancer (PCa): Long-term results from metastatic (M1) patients in the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). ESMO 2020, Abstr. #6110.
- Pal S et al.: Cabozantinib (C) in combination with atezolizumab (A) as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from the COSMIC-021 study. ESMO 2020, Abstr. #7020.
- Choueiri T et al.: Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase 3 CheckMate 9ER trial. ESMO 2020, Abstr. #6960.