

Lungenkarzinom

Studien zu den drei wichtigen Therapiesäulen und deren Kombination

Die Behandlung des fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) bleibt trotz vieler Therapieoptionen eine Herausforderung. Insbesondere die Einordnung der verfügbaren Wirksubstanzen anhand der bekannten Studienergebnisse kann nicht ohne kritische Betrachtung erfolgen. Beim diesjährigen ASCO wurden in der «Oral Session» Auswertungen zum Stellenwert von Immun- und Chemotherapie der FDA präsentiert und weitere zielgerichtete Strategien vorgestellt.

Für die Behandlung des Lungenkarzinoms stehen als wichtige Therapiesäulen die Immun-Checkpoint-Therapie, zielgerichtete Therapien und Chemotherapien zur Verfügung. Durch die ständig fortschreitende Entwicklung neuer Wirksubstanzen und die Untersuchung neuer Kombinationen in unterschiedlichen Therapielinien bedarf es einer ständigen Überarbeitung des Therapiealgorithmus. Die amerikanische Behörde FDA (U.S. Food and Drug Administration) präsentierte beim ASCO in zwei Vorträgen die Analyse der eingereichten Daten zur Optimierung der Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen nicht kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) (1, 2).

Stellenwert der Chemotherapie im Kontext diskutieren

In der ersten Analyse wurden von der FDA zugelassene Regime für Tumoren ohne genetische Alterationen darauf untersucht, ob bei einer PD-L1-Expression $\geq 50\%$ die Kombination einer immunonkologischen Substanz mit einer Chemotherapie notwendig ist (1). In die Auswertung flossen die Daten von 9084 therapie-naiven NSCLC-Patienten aus 12 randomisierten Studien ein, von denen 3189 Patienten einen PD-L1-Score $\geq 50\%$ aufwiesen. Das exploratorische primäre Studienziel war das Gesamtüberleben (OS).

In den Studien wurden 455 Patienten mit einer Checkpoint-Immuntherapie plus Chemotherapie, 1298 Patienten mit einer alleinigen Checkpoint-Immuntherapie und 1436 Patienten mit einer alleinigen Chemotherapie behan-

delt. Im Ergebnis war die Kombination von Checkpoint-Inhibitor plus Chemotherapie mit median 25,0 Monaten Gesamtüberleben vergleichbar mit der alleinigen Checkpoint-Immuntherapie mit median 20,9 Monaten. Die Hazard Ratio [HR] zeigt einen numerischen Nutzen der zusätzlichen Chemotherapie (HR: 0,82; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,62–1,08). Für das progressionsfreie Überleben (PFS: median 9,6 vs. 7,1 Monate; HR: 0,69; 95%-KI: 0,55–0,87) und das Ansprechen (ORR: 61 vs. 43%; OR: 1,2; 95%-KI: 1,1–1,3), explorative sekundäre Studienendpunkte, lag ein signifikanter Vorteil für die Kombination der Behandlungsstrategien vor (Abb). In den Subgruppenanalysen zum OS und PFS zeigte sich in der Gruppe der Patienten ≥ 75 Jahre ein Hinweis auf einen besseren oder zumindest keinen schlechteren Therapieerfolg mit der

alleinigen Immuntherapie. Die Autoren schlussfolgerten, dass ihre Untersuchung nicht auf einen Unterschied zwischen Chemo-Immuntherapie versus alleiniger Checkpoint-Immuntherapie schliessen lässt und die Unterschiede beim PFS und ORR im Kontext der OS-Ergebnisse zu deuten seien.

Die zweite FDA-Analyse fokussierte auf den Einfluss des KRAS-Mutationsstatus und der PD-L1-Expression auf die Erstlinientherapie mit Checkpoint-Inhibitor mit oder ohne Chemotherapie (2). In dieser Untersuchung wurden die Daten von 1430 NSCLC-Patienten ausgewertet, von denen 61% den KRAS-Wildtyp (KRASwt) und 39% eine KRAS-Mutation (KRASm; 11% eine KRAS^{G12C}-Punktmutation [KRAS^{G12C}]) aufwiesen. Die Ansprechraten lagen für Patienten unter einer Kombination von Checkpoint-Inhibitor plus Chemotherapie unabhängig vom KRAS-Status bei vergleichbaren 51% (KRASwt), 46% (KRASm) und 47% (KRAS^{G12C}). Ebenfalls vergleichbare Ansprechraten wurden unter alleiniger Checkpoint-Immuntherapie (33%, 37%, 33%) und alleiniger Chemotherapie gesehen (32%, 33%, 44%). Für das Gesamtüberleben wurde kein

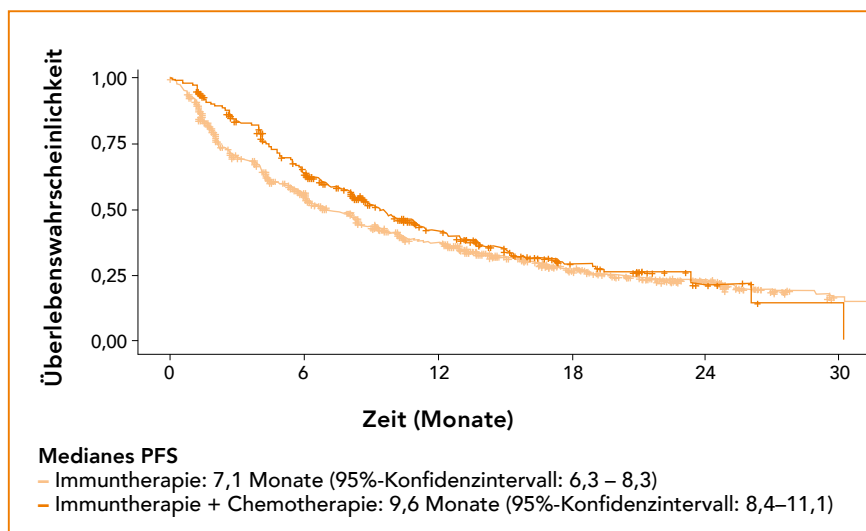


Abb.: Progressionsfreies Überleben (PFS) unter Erstlinientherapie mit Immuntherapie oder Immuntherapie plus Chemotherapie (mod. nach [1])

prädiktiver Einfluss des KRAS-Status beobachtet. Im Median überlebten die Patienten 18,7 (KRASwt), 22,4 (KRASm) und 20,8 Monate (KRAS^{G12C}) bei Behandlung mit Immun- und Chemotherapie sowie 16,4 (KRASwt), 16,2 (KRASm) und 11,8 Monate (KRAS^{G12C}) unter alleiniger Checkpoint-Immuntherapie. Alle Patienten scheinen laut dieser Untersuchung von der zusätzlichen Chemotherapie zur Immuntherapie zu profitieren, unabhängig vom PD-L1- und KRAS-Status.

Somit sei aus Sicht der FDA für klinische Studien zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC in der ersten Therapielinie als optimaler Kontrollarm eine Kombination von Checkpoint-Immuntherapie plus Chemotherapie zu verwenden, bemerkten die Autoren dieser Auswertung.

Erfolge mit LAG-3 und PD-1-gerichteter Kombination

Eine vielversprechende neue Kombination könnte, laut Ergebnissen der multinationalen, offenen Phase-II-Studie TACTI-002, aus Eftilagimod alpha plus Pembrolizumab bestehen. Eftilagimod alpha ist ein lösliches LAG-3-Protein, welches über den MHC Klasse-II-Komplex (MHC-II) antigen-präsentierende Zellen (APC) und CD8 T-Zellen aktiviert. Beim ASCO wurde der Studienarm der Kombinationstherapie für PD-L1-unselektierte NSCLC-Patienten in der ersten Therapielinie vorgestellt (3).

114 Patienten mit fortgeschrittenem (Stadium IIIB) oder metastasiertem NSCLC erhielten 8 Zyklen der Kombination von Eftilagimod alpha (q2w) plus Pembrolizumab (q3w) gefolgt von Eftilagimod alpha plus Pembrolizumab (beide q3w) für weitere 9 Zyklen, gefolgt von einer Pembrolizumab-Monotherapie über die Dauer von 16 Zyklen (q3w). Primärer Studienendpunkt war die Ansprechrate nach iRECIST-Kriterien.

Ein Ansprechen wurde mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11,2 Monaten bei 38,6% der Patienten festgestellt. Tumoren mit höherer PD-L1-Expression sprachen besser auf die Therapie an. 2 Patienten zeigten ein komplettes Ansprechen und bei 19,4%

der Patienten wurde ein Rückgang der Zielläsionen um mindestens 50% beobachtet. Die Remissionen waren tief und langanhaltend. Nur 8,6% der Patienten mit bestätigtem Ansprechen hatten innerhalb von ≤ 6 Monaten eine progrediente Erkrankung. Das PFS dauerte im Median 6,9 Monate an, mit längerem PFS für die Subgruppe der Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ (median 11,8 Monate) und 1 bis 49% (median 9,3 Monate).

Im Median wurden die Patienten 23,1 Wochen mit Eftilagimod alpha und 21,8 Wochen mit Pembrolizumab behandelt. Bisher komplettierten 5 Patienten 2 Therapiejahre. 11 Patienten (9,6%) beendeten die Studienmedikation aufgrund von therapieassoziierten Nebenwirkungen. Als häufigste Nebenwirkungen wurden Dyspnoe (34,2%), Asthenie (30,7%), verminderter Appetit (23,7%), Husten (23,7%), Anämie (21,1%) und Fatigue (20,2%) beobachtet. Insgesamt waren die Nebenwirkungen mehrheitlich von Grad 1–2. Immunbezogene Nebenwirkungen traten selten und dann mit Grad 1–2 auf. Ein Zytokinsturm wurde nicht beobachtet.

Neue Auswertungen zur KRAS^{G12C}-gerichteter Therapie

Die KRAS-Mutation ist seit langer Zeit als onkogene Treibermutation für verschiedene Krebsentitäten bekannt. Mit Adagrasib wurde nun eine zielgerichtete Substanz für KRAS^{G12C}-Punktmutationen entwickelt. Der KRAS^{G12C}-Inhibitor wird in der Phase-II-Studie KRYSTAL-1 bei Patienten mit verschiedenen Tumorentitäten untersucht. In Kohorte A der Studie wurden 116 vorbehandelte Patienten mit NSCLC eingeschlossen (4). Die meisten dieser Patienten (98%) hatten bereits eine platinbasierte Therapie und einen Checkpoint-Inhibitor erhalten.

Die Ergebnisse der Phase-II-Studie sind vielversprechend. Ein Ansprechen wurde bei 43% der Patienten gesehen, wobei es sich im Wesentlichen um partielle Remissionen handelte. 37% der Patienten erreichten eine Stabilisierung der Erkrankung. Das mediane PFS betrug 6,5 Monate (95%-KI: 4,7–8,4) und das mediane OS 12,6 Monate (95%-KI:

Auf einen Blick

- Die Kombination von Immuntherapie und Chemotherapie ist laut zwei Auswertungen der FDA in jedem Fall nicht schlechter als die alleinige Immuntherapie. Bei Patienten mit PD-L1-Expression $\geq 50\%$ wurden keine OS-Unterschiede mit zusätzlicher Chemotherapie gesehen, bei verschiedenen KRAS-Kohorten war die kombinierte Therapie überlegen.
- Die Kombination von LAG-3 und PD-1-gerichteten Therapien könnte eine neue Standardtherapie für die erste Therapielinie beim NSCLC werden, so die Ergebnisse der Phase-II-Studie TACTI-002.
- Ergebnisse der Phase-II-Studie KRYSTAL-1 zeigen auch für Patienten mit NSCLC vielversprechende Ergebnisse für die Therapie von KRAS^{G12C}-mutierten Tumoren mit dem KRAS^{G12C}-Inhibitor Adagrasib.

9,2–19,2). Nach 6 Monaten lebten 71% und nach 12 Monaten noch mehr als die Hälfte der Patienten (51%). Adagrasib wird nun in der confirmatorischen Phase-III-Studie KRYSTAL-12 versus Docetaxel bei vorbehandelten Patienten mit KRAS^{G12C}-mutiertem NSCLC untersucht. ■

Ine Schmale

Referenzen:

1. Akinboro O et al.: Outcomes of anti-PD-(L)1 therapy with or without chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer with PD-L1 score $\geq 50\%$: FDA pooled analysis. ASCO 2022, Abstract 9000.
2. Nakajima EC et al.: Outcomes of first-line immune checkpoint inhibitors with or without chemotherapy according to KRAS mutational status and PD-L1 expression in patients with advanced NSCLC: FDA pooled analysis. ASCO 2022, Abstract 9001.
3. Felip E et al.: A phase II study (TACTI-002) in 1st line metastatic non-small cell lung cancer investigating eftilagimod alpha (soluble LAG-3 protein) and pembrolizumab: Updated results from a PD-L1 unselected population. ASCO 2022, Abstract 9003.
4. Spira AI et al.: KRYSTAL-1: Activity and safety of adagrasib (MRTX849) in patients with advanced/metastatic non-small cell lung cancer harboring a KRASG12C mutation. ASCO 2022, Abstract 9002.