

26. Juni 2020

Metastasiertes NSCLC: Rationale für Ramucirumab + Docetaxel nach Immun-Vortherapie

In der Erstlinientherapie des metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) ohne adressierbare Treibermutationen werden heute häufig Immuncheckpoint-Inhibitoren in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie eingesetzt. Für die Second- und Furtherline-Therapie von Patienten, die nach oder unter einer Platin-haltigen Immun-Chemotherapie progredient werden, gibt es keine Daten aus prospektiven Studien, sodass Schemata wie Ramucirumab (Cyramza®)* + Docetaxel, die sich in der Secondline nach Platin-basierter Chemotherapie bewährt haben, einen neuen Stellenwert erlangen. Inzwischen bestätigen Real-World-Daten, die auf dem Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2019 (1, 2) und dem Deutschen Krebskongress (DKK) 2020 (3) vorgestellt wurden, den Nutzen einer Sequenztherapie mit Ramucirumab + Docetaxel nach einer Immun-Vortherapie.

Immuncheckpoint-Inhibitoren sind seit 2017 in der Erstlinientherapie des NSCLC ohne Treibermutation als Monotherapie oder in Kombination mit Platin-basierter Chemotherapie zugelassen und kommen heute im klinischen Alltag sehr häufig zum Einsatz. Damit stellt sich die Frage nach der Zweitlinientherapie bzw. der Sequenz nach Versagen der Immun-Chemotherapie, für die es keine Evidenz aus prospektiven Studien gibt. Grundsätzlich sollte die Behandlungsstrategie gewechselt werden und Medikamente zum Einsatz kommen, die in der Erstlinientherapie noch nicht verwendet wurden. Bei der Kombination aus dem Angiogenesehemmer Ramucirumab und Docetaxel handelt es sich um die einzige zugelassene antiangiogene Zweitlinientherapie nach Platin-Vortherapie sowohl bei plattenepithelialen als auch nicht-plattenepithelialen Tumoren, deren Einsatz auch nach einer Immun-Chemotherapie mehrere Vorteile bietet.

REVEL-Studie: Überlebensvorteil unabhängig von Histologie

Ramucirumab setzt bei der Hemmung der Tumorangiogenese an und bietet damit einen neuen Wirkansatz. In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie REVEL hatten Patienten mit NSCLC, deren Erkrankung während oder nach einer vorherigen Platin-basierter Erstlinienchemotherapie fortgeschritten war, mit Ramucirumab + Docetaxel gegenüber Placebo + Docetaxel einen signifikanten Überlebensvorteil erreicht (medianes Gesamtüberleben (mOS): 10,5 vs. 9,1 Monate; HR=0,86; 95%-KI: 0,75-0,98; p=0,023) (4). Dieser zeigte sich auch bei Patienten, deren Erkrankung unter der Erstlinientherapie sehr rasch (< 9 Monate) fortgeschritten war (9,3 vs. 7,0 Monate; HR=0,75; 95%-KI: 0,64-0,89; p<0,001) (5). Ebenfalls konnten durch Hinzunahme von Ramucirumab die sekundären Endpunkte objektive Ansprechraten (ORR) und progressionsfreies Überleben (PFS) signifikant verbessert werden (ORR: 23% vs. 14%; Odds Ratio 1,89; 95%-KI: 1,41-

2,54; $p < 0,0001$; PFS: 4,5 vs. 3,0 Monate; HR=0,76; 95%-KI: 0,68-0,86; $p < 0,0001$) (3). Der Vorteil der antiangiogenen Kombinationstherapie bezüglich OS, PFS und ORR ist unabhängig von der Tumorhistologie und war wirksam bei Patienten mit platten-epithelialen und nicht-plattenepithelialen Tumoren.

Real-World-Daten: Ramucirumab + Docetaxel nach Immuntherapie

Inzwischen gibt es erste Daten aus retrospektiven Beobachtungsstudien, die den Nutzen einer Sequenztherapie mit Ramucirumab + Docetaxel auch bei NSCLC-Patienten mit einer Krankheitsprogression nach einer Immuntherapie bestätigen. Zwei Analysen hierzu wurden auf dem ASCO 2019 vorgestellt. Für die erste Analyse wurden die Daten von 93 Patienten ausgewertet, die in der Database von Flatiron Health dokumentiert wurden. Sie wurden in der ersten oder zweiten Therapielinie mit einer Immun-Chemotherapie behandelt und hatten anschließend in der zweiten oder dritten Linie Ramucirumab + Docetaxel erhalten. Die ORR auf Ramucirumab + Docetaxel betrug 40,9%. Bei 80,7% konnte eine Krankheitskontrolle erreicht werden (1).

In der zweiten Analyse wurde Ramucirumab + Docetaxel als Zweitlinientherapie nach einer Immun-Chemotherapie eingesetzt. Von den 8 auswertbaren Patienten erreichten 3 eine partielle Remission, bei 3 weiteren Patienten stabilisierte sich die Krankheit und 2 Patienten waren progredient. Damit betrug die Krankheitskontrollrate 75% (2) und ist konsistent mit der ersten Analyse.

Den Einfluss einer Immuntherapie auf die Ergebnisse einer nachfolgenden Therapie mit Ramucirumab + Docetaxel wurde anhand der Daten von 67 NSCLC-Patienten aus 9 großen deutschen Kliniken untersucht (3). Diese Analyse wurde als Poster auf dem DKK 2020 von Prof. Dr. Wolfgang Brückl, Nürnberg, vorgestellt. Die Ergebnisse übertrafen die Erwartungen und generieren die Hypothese eines synergistischen Effekts der antiangiogenen Kombinationstherapie nach einer Immun-Vortherapie. Die Details finden Sie zusammengefasst auf der Klappe.

Mit freundlicher Unterstützung der Lilly Deutschland GmbH

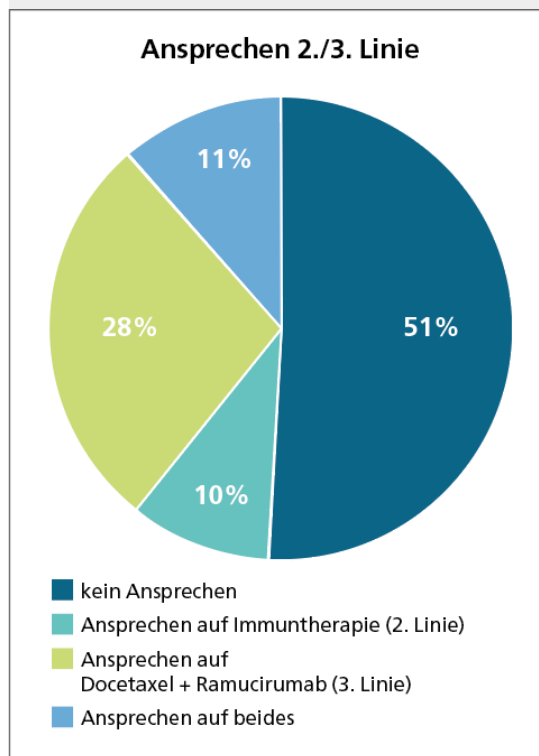
Ramucirumab + Docetaxel nach Platin-haltiger Erstlinientherapie und Immuntherapie

67 Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) aus 9 großen deutschen Kliniken erhielten zwischen 3/2013 und 9/2018 erstmals eine Platin-haltige Erstlinientherapie und nach Progress eine Immunmonotherapie. In der nachfolgenden Linie wurden sie mit Ramucirumab + Docetaxel behandelt. Analysiert wurden Zyklenzahl, Ansprechrates (ORR), progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS).

Prof. Dr. Wolfgang Brückl, Nürnberg, der die Ergebnisse als Poster auf dem DKK 2020 präsentierte (3), berichtete von einer partiellen Ansprechrates von 36% und einer

Krankheitsstabilisierung bei 33% der Patienten. 22% der Patienten waren progredient. Die Krankheitskontrollrate lag damit bei 69%. Mehr Patienten erreichten ein Ansprechen in der dritten Therapielinie als in der zweiten Linie (Abb. 1). Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 10,2 Monate (95%-KI: 9,3-11,1), das mediane PFS 6,8 Monate (95%-KI: 4,6-9,0) und das mediane OS (gemessen ab Drittlinie) 11 Monate (95%-KI: 7,1-14,9). 17 Patienten (25%) konnten eine 4. Therapielinie erhalten und erzielten ein medianes OS von 29 Monaten (95%-KI: 25,4-32,8). Es wurden keine neuen Signale bezüglich der Sicherheit beobachtet.

Abb. 1: Mehr Patienten erreichten ein Ansprechen in der dritten Therapielinie als in der zweiten Linie (mod. nach (3)).



Damit übertrafen die Ergebnisse die Resultate aus der REVEL-Zulassungsstudie (Ramucirumab + Docetaxel nach Platin-haltiger Chemotherapie). Bei der Mehrzahl der Patienten wurde Docetaxel nach wenigen Zyklen abgesetzt und Ramucirumab als Monotherapie fortgeführt. Die Zyklenzahl von Ramucirumab in der Drittlinie betrug im Mittel 6,5 Zyklen (95%-KI: 5,3-7,7), die der Kombinationstherapie 3,5 Zyklen.

Die Autoren stellten aufgrund der Resultate die Hypothese auf, dass diese Therapiesequenz einen synergistischen Effekt haben könnte. Aktuell wird in einer weiteren Kohorte der Effekt einer Zweitlinientherapie mit Ramucirumab + Docetaxel nach Immun-Chemotherapie untersucht.

Bereits jetzt wird Ramucirumab + Docetaxel in den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) als Zweitlinientherapieoption für Patienten mit metastasiertem NSCLC nach dem Versagen einer Platin-haltigen Immun-Chemotherapie genannt (6).

Mit freundlicher Unterstützung der Lilly Deutschland GmbH

* Cyramza® ist in Kombination mit Docetaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach Platin-haltiger Chemotherapie.

Dr. rer. nat. Anita Schweiger

Literatur:

- (1) Clarke JM et al. *J Clin Oncol* 2019; 37(Suppl): Abstract e20725.
- (2) Clarke JM et al. *J Clin Oncol* 2019; 37(Suppl): Abstract e20727.
- (3) Brückl W et al. *Oncol Res Treat* 2020; 43(suppl 1):VII-265, Abstract 934 (Poster LBA 934).
- (4) Garon EB et al. *Lancet* 2014;384:665-673.
- (5) Reck M et al. *Lung Cancer* 2017;112:181-187.
- (6) <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@guideline/html/index.html> (Letzter Aufruf: 20.05.2020)