

Erfolgreiche Immuntherapien und personalisierte Behandlungsansätze

Fortschritte bei der Behandlung des metastasierenden NSCLC

Insbesondere in der personalisierten Behandlung von molekularen Subgruppen und der Immuntherapie wurden beim Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) kürzlich grosse Fortschritte erzielt. Bei Patienten mit einer Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutation oder Anaplastischer Lymphoma Kinase (ALK) Translokation finden die nächste Generation von EGFR und ALK Tyrosinkinaseinhibitoren (TKIs) Eingang in den klinischen Alltag und führen nach Resistenzentwicklung erneut zu lange anhaltenden Remissionen. Mit dem anti- Programmed Death 1 (PD1) Antikörper Nivolumab konnte in 2 Phase III Studien ein Überlebensvorteil gegenüber konventioneller Chemotherapie in der 2. Therapielinie nachgewiesen werden. Nachfolgend werden die wichtigsten neuen Studienergebnisse zusammengefasst.



En particulier dans le traitement personnalisé des sous-groupes moléculaires et dans l'immunothérapie de grands progrès ont été réalisés récemment chez le cancer du poumon à non petites cellules (NSCLC). Chez les patients atteints d'une mutation dans le récepteur de l'Epidermal Growth Factor (EGFR) ou d'une translocation de la kinase anaplasique de lymphome (ALK) la prochaine génération des inhibiteurs de l'EGFR et de l'ALK entrent dans la pratique clinique. Après un développement de résistance ils conduisent à nouveau à des rémissions de longue durée. Avec l'anti-Programmed Death 1 (PD1) anticorps nivolumab un avantage de survie par rapport à la chimiothérapie conventionnelle dans la 2ème ligne de traitement a été démontrée dans deux études de phase III. Les nouveaux résultats les plus significatifs de l'étude sont résumés ci-dessous.

EGFR- Tyrosinkinase Inhibitoren

Nachdem bei Patienten mit einer klassischen EGFR Mutation (Deletion in Exon 19 oder L858R Mutation in Exon 21) die Überlegenheit bezüglich Tumoransprechen, Lebensqualität und progressionsfreiem Überleben (PFS) mit Gefitinib, Erlotinib und Afatinib im Vergleich zu einer platinhaltigen Chemotherapie in mehreren Phase III Studien nachgewiesen worden ist, zeigte die Behandlung mit den EGFR- TKIs der 3. Generation vielversprechende Resultate: Rocicetinib, AZD9291, HM61713, EGF816X und ASP8273 sind Inhibitoren, welche selektiv den mutierten EGFR Rezeptor und T790M hemmen, während der Wildtyp-Rezeptor ausgespart wird. Entsprechend treten im Vergleich zu den Vorgängermedikamenten die typische Hauttoxizität und Diarrhoe praktisch nicht mehr auf. Die Ansprechraten liegen bei nachgewiesener T790M Gate Keeper Resistenzmutation im Exon 20 bei über 50% (1,2). Eindrücklich ist



PD Dr. med. Martin Früh
St. Gallen

auch das PFS von 9–10 Monaten. Aufgrund der insbesondere bei AZD9291 deutlich besseren Wirkung bei Vorliegen einer T790M Resistenzmutation ist eine erneute molekulare Analyse zum Zeitpunkt der Resistenzentwicklung sinnvoll. Da im klinischen Alltag aus verschiedenen Gründen nur bei etwa der Hälfte der Patienten eine Rebiopsie gelingt, wird der Etablierung der Analyse aus zirkulierender Plasma DNA, der sogenannten „liquid biopsy“, eine potentiell wichtige Bedeutung zugesprochen. In einer Kohorte mit 188 mit Rocicetinib behandelten Patienten zeigten sich mit einer hochsensitiven, quantitativen digitalen PCR Technik (BEAMing: Beads, Emulsions, Amplification, Magnetics) ähnliche Ansprechraten und zwar unabhängig davon, ob T790M im Plasma oder Gewebe detektiert wurde (3). Einen weiteren potentiellen Nachteil der Gewebetestung stellt die Tumoheterogenität dar.

Ob der Einsatz der Drittgeneration EGFR TKIs in der ersten Therapielinie zu besseren Ergebnissen führt ist noch unklar. Vielversprechend sind erste vorläufige Resultate mit AZD9291 mit einem Patientenanteil ohne Krankheitsprogression von über 70% nach 12 Monaten (4). Die Resultate der auch an verschiedenen Schweizer Zentren laufenden FLAURA Studie müssen jedoch abgewartet werden (NCT02296125).

ALK-Tyrosinkinase Inhibitoren

Die Wirkung von Crizotinib ist in Folge des Auftretens von verschiedensten Resistenzmechanismen auf wenige Monate beschränkt. Bekannte Resistenzmechanismen sind sekundäre Mutationen in der ALK Kinase Domäne in gut einem Drittel der Fälle (z.B. L1196M „gate-keeper“ Mutation und G1269A), seltener Amplifikationen von ALK oder die Aktivierung alternativer Rezeptor Tyrosinkinasen, wie EGFR und KIT.

Zudem ist die Aktivität von Crizotinib im ZNS eingeschränkt, und rund die Hälfte der Patienten entwickeln im Verlauf Hirnmetastasen. Verschiedene neue ALK TKIs wie Ceritinib (LDK378), Alecetinib (RO5424802/CH5424802), Brigatinib (AP26113), ASP3026 u.a. haben das Potential, die Crizotinib Resistenz zu überwinden und besser ins ZNS zu penetrieren. Weitere interessante Strategien gegen eine Resistenzentwicklung sind der kombinierte Einsatz von Heat Shock Protein 90 Inhibitoren (AUY922 oder Ganetespib) mit verschiedenen ALK TKIs entweder in Crizotinib-naiven oder vorbehandelten Patienten (NCT01579994, NCT01712217, NCT01772797).

Ceritinib

Ceritinib wurde kürzlich von der FDA zugelassen und zeigt Aktivität bei den Resistenzmutationen L1196M, G1269A, I1171T und S1206Y, aber nicht bei G1202R und F1174C. Die Ansprechraten bei einer stark vorbehandelten Population liegen bei 58% und das PFS, -unabhängig von der Crizotinib Behandlung-, bei 7 Monaten (5). Die Resultate von 2 Phase III Studien werden zur Zeit noch erwartet: Einerseits die Erstlinienstudie im Vergleich zu Chemotherapie (NCT01828099), andererseits der Vergleich zu einer Standardchemotherapie nach Versagen einer Chemotherapie und Crizotinib (NCT01828112).

Alectinib

Der selektive ALK und RET Inhibitor Alectinib besitzt eine Aktivität gegen die Crizotinib-resistenten ALK Mutationen L1196M, C1156Y und F1174L. Dieser zeigte bei 138 Crizotinib-resistenten Patienten, von welchen 60% Hirnmetastasen hatten, eine Ansprechrate von 49%(6). Die Ansprechrate bei Patienten mit messbaren Hirnmetastasen (n=34) betrug 55.9%. Das mediane PFS betrug 8.9 Monate und die häufigsten höhergradigen Nebenwirkungen waren CK- und Leberwerterhöhungen sowie Dyspnoe. Der Erstlinieneinsatz wird zurzeit in einer auch in der CH rekrutierenden randomisierten Studie gegen Crizotinib geprüft (ALEX: NCT02075840).

Brigatinib

In einer Phase I/II Studie führte Brigatinib, ein ALK und ROS1 Hemmer, bei 78 Patienten, von denen 71% Crizotinib vorbehandelt waren, zu einem Ansprechen von 74% (7). Zudem haben 53% der Patienten mit messbarer ZNS Erkrankung angesprochen (n=15). Die häufigsten Nebenwirkungen waren gastrointestinaler Art, sowie Müdigkeit und Husten. Eine randomisierte Phase II Studie mit Crizotinib-resistenten Patienten prüft zurzeit 2 verschiedene Dosierungen (ALTA: NCT02094573).

Immuntherapien

Die Cytotoxische T-Lymphocyte Antigen-4 (CTL-4) Checkpoint Inhibitoren und insbesondere der anti- Programmed Death [Ligand] 1 (PD[L]1) Antikörper können potentiell bei einer grösseren Pa-

TAB. 1 Neue Wirkstoffe zur Behandlung des NSCLC				
	Wirkstoffe	Ansprechrate	PFS	Daten aus
EGFR-TKI 3. Generation	Rociletinib	>50%	9–10 Monate	(1, 2)
	AZD9291 HM61713			
	EGF816X ASP8273			
ALK-TKI	Ceritinib (LDK378)	58%	7 Monate	(5)
	Alectinib (RO5424802/CH5424802)	49% (55%)*	8.9 Monate	(6)
	Brigatinib	74%** 58%*	56 Wochen	(7)

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor; TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor; ALK: Anaplastische Lymphoma Kinase; PFS: progressionsfreies Überleben; k.A.: keine Angaben; * bei Patienten mit ZNS-Metastasen; ** Patienten nur teilweise vorbehandelt

tenzahl als nur einer kleinen molekularen Subgruppe wirksam sein. Die Checkmate 017 Studie verglich bei 272 Patienten mit Plattenepithelkarzinom in der 2. Therapielinie den Anti PD 1 Antikörper Nivolumab mit dem bisherigen Standard Docetaxel (8). Das Gesamtüberleben wurde signifikant von 6 auf 9.2 Monate verlängert. Auch das PFS (3.5 vs 2.8 Monate) und die Ansprechrate (20 vs. 9%) waren signifikant besser. Zudem traten weniger höhergradige Toxizitäten (7 vs. 57%) inklusive Todesfälle (0 vs. 2%) auf. Interessanterweise wurde der Benefit, entgegen anderen Studien, unabhängig vom PDL1 Status beobachtet, so dass dieser für die Selektion nicht verwendet werden kann. Diese Ergebnisse lösen den Einsatz einer Monotherapie mit Docetaxel als bisherigen Standard ab. Ob Nivolumab im direkten Vergleich auch wirksamer ist als die Kombinationstherapie von Docetaxel und Ramucirumab wurde bisher nicht geprüft. Die grössere Schwesterstudie prüfte mit dem gleichen Studiendesign Patienten mit nicht-plattenepithelalem NSCLC (9). Auch hier zeigte sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens zugunsten von Nivolumab im Vergleich zu Docetaxel (12.2 vs. 9.4 Monate). Auch die Ansprechraten (12 vs. 19%), nicht aber das PFS (2.3 vs. 4.2 Monate) waren im Immuntherapiearm besser, was vermuten lässt, dass eine Subpopulation weniger von

Take-Home Message

- ◆ Der Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren der 3. Generation bei Nachweis einer T790M Resistenzmutation im Rahmen einer Studie oder eines compassionate use Programmes führt zu hohen und langanhaltenden Remissionsraten
- ◆ Die nächste Generation von ALK Tyrosinkinaseinhibitoren zeigen auch bei ZNS Befall und nach Crizotinibvorbehandlung hohe Remissionsraten
- ◆ Nivolumab ist bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen in der 2. Therapielinie wirksamer als Docetaxel
- ◆ Nivolumab führt auch bei Nichtplattenepithelkarzinomen im Vergleich zu Docetaxel zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens, jedoch nicht des PFS
- ◆ Ausserhalb von klinischen Studien sollte keine PDL1 Bestimmung zur Selektion von Patienten, welche für eine Immuntherapie in Frage kommen, durchgeführt werden

Messages à retenir

- ◆ L'utilisation des inhibiteurs de la tyrosine kinase de la 3ème génération avec preuve de la mutation de résistance T790M dans le cadre d'une étude ou d'un programme d'usage compassionnel conduit à des taux de rémission élevés et de longue durée
- ◆ La prochaine génération d'inhibiteurs de la tyrosine kinase ALK (essais ou des programmes d'usage compassionnel) montrent également une affection du système nerveux central et après traitement avec crizotinib des taux hauts de rémission
- ◆ Nivolumab est plus efficace chez les patients avec un carcinome épidermoïde est plus efficace que le docetaxel dans la 2ème ligne de traitement
- ◆ Nivolumab effectue également une amélioration de la survie globale dans les carcinomes non épidermoïdes comparé au docétaxel, mais non pas de la PFS
- ◆ En dehors des essais cliniques pas de détermination de PDL1 devraient être effectuées pour la sélection des patients qui sont admissibles pour l'immunothérapie en question

einer Immuntherapie profitiert. Wie in anderen Studien, zeigte sich eine Abhängigkeit des Benefits vom PDL1 Status. Trotz dieser positiven Studienergebnisse bleiben viele Fragen bezüglich des optimalen Einsatzes der Immuntherapien offen: Insbesondere stellt die PDL1 Testung am Tumorgewebe eine suboptimale Methode zur Patientenselektion dar. Es fehlt ein validierter, kommerziell erhältlicher Test. Weiter sind der optimale Zeitpunkt und Ort der Gewebeentnahme unklar. Da auch bei zirka 10% der PDL1 negativen Patienten ein Ansprechen beobachtet wird, kann ein Patient aufgrund eines negativen Testresultates nicht prinzipiell von einer Behandlung ausgeschlossen werden. Ebenfalls bleibt zu erforschen, inwiefern andere mögliche prädiktive Faktoren wie Raucherstatus, Anzahl Mutationen („mutational load“), geringe Metastasierung sowie ein langsames Tumorstadium in die klinische Entscheidungsfindung einfließen sollen.

Literatur:

1. Sequist LV et al. Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372(18):1700-9
2. Jänne PA et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372(18):1689-99
3. Sequist LV et al. Efficacy of rociletinib (CO-1686) in plasma-genotyped T790M-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). *J Clin Oncol* 2015 ;33 (suppl; abstr 8001)
4. Ramalingam SS et al. AZD9291, a mutant-selective EGFR inhibitor, as first-line treatment for EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Results from a phase 1 expansion cohort. *J Clin Oncol* 2015 ;33 (suppl; abstr 8000)
5. Shaw AT et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014;370(13): 1189-97
6. Ou SH et al. Efficacy and safety of the ALK inhibitor alectinib in ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients who have failed prior crizotinib: an open-label,

Interessante Forschungsansätze zur weiteren Verbesserung der Therapieresultate stellen insbesondere die Stimulation von T- Zellen mit peritumoralen Injektionen von immunstimulatorischer RNA, Vakzination oder mit chimären Antikörper Rezeptor spezifischen T-Zellen dar (10, 11).

PD Dr. med. Martin Fröh

Fachbereich Onkologie/Hämatologie
Kantonsspital St. Gallen
Rorschacherstrasse 95, 9000 St. Gallen
martin.froeh@kssg.ch

Interessenkonflikt: Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

- single-arm, global phase 2 study (NP28673). *J Clin Oncol* 2015;33 (suppl; abstr 8008)
7. Camidge DR et al. Safety and efficacy of brigatinib (AP26113) in advanced malignancies, including ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015;33 (suppl; abstr 8062)
8. Brahmer J et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123- 35
9. Paz-Ares L et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015;33 (suppl; abstr LBA109)
10. Bald T et al. Immune cell-poor melanomas benefit from PD-1 blockade after targeted type I IFN activation. *Cancer Discov* 2014;4:674-87
11. Kershaw MH et al. Gene-engineered T cells for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2013;13:525-41