

CONFIRM-Studie

## Nivolumab verlängert Überleben bei Mesotheliom-Rezidiv

Die Ergebnisse der Phase-III-Studie CONFIRM eröffnen eine neue Behandlungsoption für Patienten mit rezidiviertem malignem Mesotheliom: Mit dem PD1-Inhibitor Nivolumab leben sie länger und auch länger rezidivfrei als mit Placebo.

Patienten mit rezidiviertem malignem Mesotheliom haben eine extrem schlechte Prognose und dagegen lässt sich bisher wenig ausrichten. Laut ASCO-Leitlinie kann der Versuch einer erneuten auf Pemetrexed basierten Chemotherapie gemacht werden, wegen ihrer geringen Aktivität in der Zweitlinie wird aber vor allem geraten, die Betroffenen in klinische Studien einzuschleusen. Bisher sei es jedoch in keiner Phase-III-Studie gelungen, die Überlebenseffekte der Patienten zu verbessern, wie Dean Fennell, Leicester, Großbritannien, berichtete. Der Onkologe stellte die CONFIRM-Studie vor, in der dieses Ziel erstmals erreicht wurde: Mit Nivolumab wurden im Vergleich zu Placebo das Überleben (OS) und das progressionsfreie Überleben (PFS) signifikant verlängert.

Die Studienteilnehmer mit  $\geq 2$  Vortherapien und einem ECOG-Performancestatus von 0 oder 1 waren in 2 Gruppen randomisiert worden. 221 erhielten Nivolumab (240 mg an Tag

1 eines 14-Tages-Zyklus), 111 eine Placeboinfusion, jeweils für maximal 12 Monate. Die Studie läuft noch bis Juli 2021, auf Empfehlung der zuständigen Komitees wurden die Daten aber im August 2020 vorzeitig eröffnet. Von den beiden primären Endpunkten hatte zu dieser Zeit das PFS, nicht aber das OS die notwendige Ereigniszahl erreicht. Das mediane OS betrug mit Nivolumab 9,2, mit Placebo 6,6 Monate. Nach 12 Monaten waren noch 39,5 bzw. 26,9 % der Patienten am Leben, das entsprach einer um 28 % geringeren Mortalität mit der Immuntherapie (Hazard Ratio [HR] 0,72). Das PFS erreichte im Median 3,0 bzw. 1,8 Monate, das 12-Monats-PFS 14,5 bzw. 4,9 %, eine Risikoreduktion für Progression oder Tod um 39 % (HR 0,61).

Bei etwa 70 % der Patienten war der PD-L1-Expressionsstatus bekannt. Ob der Tumor Proportion Score über 1 % lag oder nicht, lieferte allerdings keinen Hinweis auf den Nutzen von Nivolumab. Ein Zusammenhang zeigte sich dagegen zur Histologie: Nur bei Patienten mit epitheloiden Tumoren, der Mehrzahl der Teilnehmer, führte der PD1-Inhibitor zu einer signifikanten Verbesserung des OS. Unerwünschte Ereignisse von Grad  $\geq 3$  traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf. bs

Quelle: Presidential Symposium, WCLC 2020, 30.1.2021

CodeBreak 100

## NSCLC mit KRAS-Mutation: Langzeit-Ansprechen auf Sotorasib

Für Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit KRAS-G12C-Mutation zeichnet sich erstmals eine spezifische Behandlungsoption ab: Mit Sotorasib wurde in der Phase-II-Studie CodeBreak 100 ein frühes und anhaltendes Ansprechen erreicht.

Bei etwa 13 % aller Adenokarzinome der Lunge ist eine KRAS-G12C-Mutation die onkogene Treibermutation. Bisher gibt es für diese Patienten keine zielgerichtete Therapie, doch das könnte sich bald ändern. Bei der EMA und FDA wurde die Zulassung für den irreversiblen KRAS-G12C-Inhibitor Sotorasib beantragt. Grundlage dafür sind die Ergebnisse der Phase-II-Studie CodeBreak 100. Von den Studienteilnehmern mit vorbehandeltem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) hatte mehr als ein Drittel auf den neuen Wirkstoff angesprochen.

An der offenen einarmigen Studie beteiligten sich 126 Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC und in der Tumorbiopsie nachgewiesener KRAS-G12C-Mutation, die mit platinbasierter Chemotherapie und/oder PD1-/PD-L1-Inhibitoren vorbehandelt waren. Sie erhielten einmal täglich oral 960 mg Sotorasib, bis zur Krankheitsprogression. Primärer Studienendpunkt war die objektive Ansprechrates (ORR) gemäß RECIST 1.1. Den hatten nach einer Beobachtungszeit von median 12,2 Monaten 46 von 124

auswertbaren Patienten erreicht (37,1 %). Dabei handelte es sich um 3 Komplet- und 43 partielle Remissionen. Im Mittel wurde ein Ansprechen nach 1,4 Monaten erzielt und hielt 10,0 Monate an. „43 % der Responder waren zur Zeit der Auswertung noch unter der Therapie und ohne Progression“, berichtete Bob Li, New York, USA. Eine Krankheitskontrolle erreichten 80,6 % der Patienten. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 6,8 Monate. „Das ist ein klinisch bedeutsamer Erfolg bei diesen Patienten mit hohem medizinischem Bedarf“, betonte Li.

Die Behandlung mit Sotorasib wurde zudem gut vertragen. 70 % der Patienten hatten Nebenwirkungen, am häufigsten waren Diarrhö und Übelkeit. Grad-3-Nebenwirkungen traten bei 20 % auf, bei einem Patienten kam es zu einer Grad-4-Toxizität, Todesfälle gab es keine.

Hinweise auf Patientengruppen, die besonders von dem KRAS-Inhibitor profitieren, fanden sich nicht. Ein Tumorsprechen war unabhängig vom PD-L1-Status und von begleitenden Mutationen in STK11 und KEAP1 festzustellen. Die Wirkung von Sotorasib soll nun in einer Phase-III-Studie mit Docetaxel als Vergleichssubstanz überprüft werden, weitere Studien sollen KRAS-G12C-Inhibitoren in Kombination mit anderen Therapien untersuchen. bs

Quelle: Presidential Symposium, WCLC 2020, 30.1.2021