

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom

Eine zielgerichtete Therapie für Patienten mit KRAS G12C-Mutation (1)

Jahrzehntelange Forschung ermöglichte es, Patienten mit KRAS G12C-mutiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom nun eine wirksame zielgerichtete Therapie zur Verfügung zu stellen (1, 2). In der zulassungsrelevanten Studie CodeBreaK 100 erreichte der hochselektive KRAS G12C-Inhibitor Sotorasib (LUMYKRAS®) ein schnelles und anhaltendes Ansprechen bei stark vorbehandelten Patienten (2). Auch das 2-jährige Langzeit-Follow-up zeigte eine vielversprechende Wirksamkeit und Verträglichkeit der oralen Behandlung (3).

Beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) sind aktivierende (KRAS)-Mutationen* die häufigsten onkogenen Treibermutationen. Am weitesten verbreitet ist dabei die KRAS G12C-Mutation, welche bei etwa 13 % aller Adenokarzinome vorkommt (2). Mit dem hochselektiven KRAS G12C-Inhibitor Sotorasib (Lumykras®) steht erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem KRAS G12C-mutiertem, nicht-plattenepithelalem NSCLC, bei denen es nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Chemotherapie und/oder einer Anti-PD-1/PD-L1-Immuntherapie zu einer Progression gekommen ist, nach jahrzehntelanger Forschung nun erstmals eine wirksame zielgerichtete Therapie zur Verfügung (1).

CodeBreaK 100: schnelles und anhaltendes Ansprechen (2, 3)

Die offene, einarmige, multizentrische Phase-II-Studie CodeBreaK 100 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Sotorasib bei 126 Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem KRAS G12C-mutiertem NSCLC, deren Erkrankung unter Standardtherapien fortgeschritten war. Auch Patienten mit stabilen Hirnmetastasen wurden in

die Studie eingeschlossen. Die Patienten erhielten eine einmal tägliche orale Sotorasib-Dosis von 960 mg bis zum Krankheitsprogress während median 5,5 Monaten (0,2 – 17,8) (2). Der bisher längste Langzeit-Follow-Up-Zeitraum beträgt 2 Jahre (3). Der primäre Endpunkt der CodeBreaK 100 Studie war die objektive Ansprechrates (ORR), welche durch ein unabhängiges, zentrales Komitee gemäss den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1)-Kriterien evaluiert wurde. Wichtige sekundäre Endpunkte waren die Ansprechdauer (DOR), die Krankheitskontrollrate (DCR), das Gesamtüberleben (OS) und die Verträglichkeit (2).

Die ORR von Patienten unter Sotorasib-Behandlung lag mit einem medianen Follow-Up von 15,3 Monaten bei 37,1 % (95 %-KI: 28,6 – 46,2) und stieg in der Langzeitnachverfolgung von insgesamt 174 Patienten aus der Phase-I Studie und CodeBreaK 100 auf 40,7 % (95 %-KI: 33,3 – 48,4) an (2, 3). Die Patienten in der CodeBreaK 100 Studie sprachen dabei nicht nur schnell – innerhalb von median 1,4 Monaten – sondern mit einer DOR von median 11,1 Monaten (95 %-KI: 6,9 – nicht evaluierbar) auch dauerhaft auf die Therapie an (2). Im Long-term Follow-Up erhöhte sich die

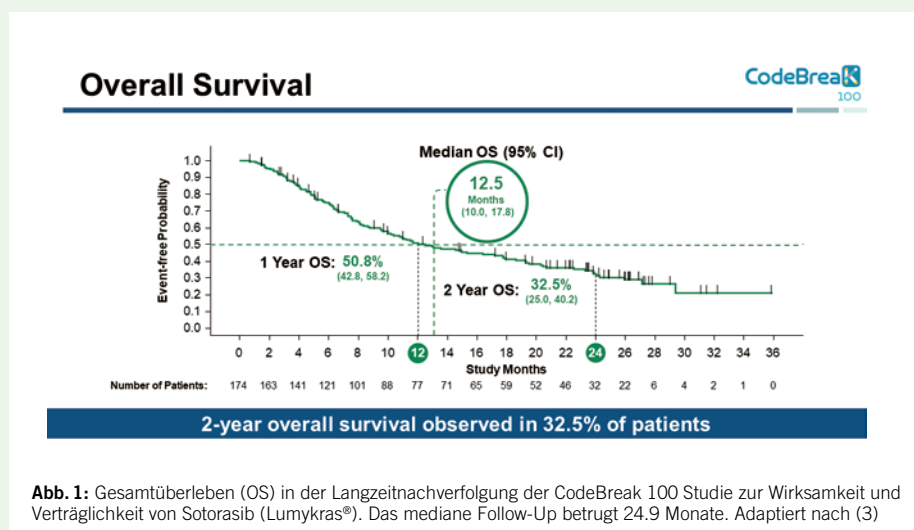
mDOR auf 12,3 Monate (95 %-KI: 7,1 – 15,0) (3). Unter Sotorasib wurde bei 82,3 % der Patienten eine Abnahme der Tumorlast gemessen und Patienten, die auf die Behandlung ansprachen, zeigten im Schnitt eine Tumorreduktion von 60 % (2). Die DCR in der Langzeitnachverfolgung betrug 83,7 % (95 %-KI: 77,3 – 88,9) (3). Insgesamt wurde ein mOS von 12,5 Monaten (95 %-KI: 10,0 – 17,8) erreicht. Die OS-Rate nach dem ersten Jahr unter Sotorasib-Behandlung war 50,8 % (95 %-KI: 42,8 – 58,2) und 32,5 % (95 %-KI: 25,0 – 40,2) der Patienten waren nach dem zweiten Jahr noch am Leben (Abb 1.) (3).

Günstiges Verträglichkeitsprofil auch aus Patientensicht (2, 4)

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TRAEs) waren meist mild ($\leq$ Grad 2) und traten bei 69,8 % der Patienten auf. Die häufigsten TRAEs waren Durchfall (32 %), Übelkeit (19 %) sowie erhöhte Leberwerte (15 % ASAT, 15 % ALT). Zu behandlungsbedingten Therapieabbrüchen kam es bei 7 % der Studienteilnehmer (2). Im Long-term Follow-Up über 2 Jahre wurden keine neuen Sicherheitssignale registriert (3). Ein Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermittelte zudem, dass die meisten Studienteilnehmer keinerlei Belastung durch unerwünschte Wirkungen der Sotorasib-Behandlung empfanden (4).

Fazit

Nach über 40-jähriger Forschung ermöglicht die Zulassung von Sotorasib erstmals auch NSCLC-Patienten mit KRAS G12C-Mutation eine zielgerichtete Therapie (1). Die CodeBreaK 100 Studie zeigte im Vergleich zu historischen NSCLC-Behandlungen vielversprechende klinische Ergebnisse mit einem schnellen und anhaltenden Ansprechen bei stark vorbehandelten Patienten und einem handhabbaren Verträglichkeitsprofil (1-5).



*KRAS=Kirsten rat sarcoma virus oncogene homologue



Interview mit Dr. med. Alfredo Addeo

Leitender Onkologe am Universitätsspital Genf

■ Sotorasib (LUMYKRAS®) ist die erste zugelassene Behandlungsoption für Patienten mit KRAS G12C-mutiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom und wurde in der Phase-II-Studie CodeBreak 100 untersucht. Wie bewerten Sie die Ergebnisse der Langzeitnachsorge der CodeBreak 100 Studie, die kürzlich am AACR-Kongress präsentiert wurden, im Kontext der bekannten Daten?

Die neuen Daten zur Sotorasib-Behandlung sind noch beeindruckender als die initiale Auswertung der CodeBreak 100 Studie aus dem letzten Jahr. In der neuen Langzeitanalyse sehen wir mit mehr als 170 Patienten eine grössere Teilnehmerzahl und die Ansprechrate (ORR) in der untersuchten Patientengruppe ist mit mehr als 40% höher als zuvor. Auch die Ansprechdauer ist nach wie vor sehr gut. Ich persönlich war äusserst beeindruckt von diesen Langzeitdaten und finde, dass oft unterschätzt wird, wie wichtig es ist, Patienten eine solche Therapie anbieten zu können. Immerhin sprechen wir hier über eine Mutation, von der wir wussten – oder dachten zu wissen –, dass sie unbehandelbar ist. Jetzt haben wir ein Medikament, das sogar bei stark vorbehandelten Patienten effektiv ist. Insgesamt sind die neuen Daten also sehr vielversprechend.

■ Wie lassen sich die Ergebnisse aus der Studie Ihrer Erwartung nach in ein Real-World-Setting übertragen? Können Sie Ihre bisherigen Erfahrungen beschreiben?

Wenn wir über Real-World-Daten sprechen, ist es zunächst wichtig zu verstehen, dass Patienten in einer klinischen Studie eher fit sind. Sobald das Medikament im Real-World-Setting eingesetzt wird, ist daher zu erwarten, dass die Daten nicht mehr ganz so gut aussehen wie in der klinischen Studie, auch wenn das Medikament insgesamt sehr gut wirksam und handhabbar ist. Dies gilt aber generell für alle Medikamente. Ich erwarte, dass Sotorasib eine enorme Auswirkung in der realen Welt haben wird. Die KRAS G12C-Mutation ist bei Lungenkarzinomen weit verbreitet. Daher kann die Behandlung sehr vielen Patienten helfen. Sotorasib ist nicht nur wirksam, sondern zeigt auch ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil. Insgesamt bietet Sotorasib eine viel

bessere Behandlungsoption als die Standard-Chemotherapie Optionen, die unverträglich und weniger wirksam sind.

■ Was sagen Ihre Patienten über ihre Erfahrungen mit Sotorasib und wie bewerten Sie die Verträglichkeit der Behandlung?

Ich denke, die Behandlung mit Sotorasib sollte von gewissen Massnahmen zum Management allfälliger Nebenwirkungen begleitet sein. Diarrhö ist eines der häufigsten Probleme, die Patienten melden, und diese müssen wir behandeln können. Meiner Erfahrung nach ist die Behandlung mit Sotorasib gut verträglich, solange wir schnell reagieren und die Diarrhö zum Beispiel mit Loperamid oder anderen Antidiarrhoika behandeln. Diese Nebenwirkung kann einfach gehandhabt werden, wenn der behandelnde Arzt aufmerksam ist und angemessen schnell reagiert. In den meisten Fällen ist die Behandlung gut verträglich und es treten wenig Behandlungsabbrüche aufgrund von Toxizität auf.

■ Wie sieht es bezüglich erhöhter Leberwerte bei der Sotorasib-Behandlung aus?

Erhöhte Leber- bzw. Transaminase-Werte sind etwas schwieriger zu identifizieren, da es den Patienten meist gut geht und sie diese Nebenwirkung nicht selbst angeben. Meistens werden die erhöhten Werte bei einem Labortest des Blutes entdeckt. Der Mechanismus dieser Reaktion ist auch noch nicht ganz geklärt. Es gibt keine klare Empfehlung, wie die erhöhten Leberwerte behandelt werden können. Theoretisch sollte die Behandlung unterbrochen werden, sobald erhöhte Leberwerte mit einem Schweregrad von 3 gemessen werden. Falls Symptome auftreten, gilt dies schon bei erhöhten Leberwerten des Grades 2. Die Behandlung sollte dann mit einer reduzierten Dosis von 480 mg wieder begonnen werden, wenn sich die Leberwerte auf einen Schweregrad von 1 normalisiert haben. Ob der Patient dabei Steroide erhalten sollte oder nicht, ist Gegenstand einer laufenden Debatte. Ich denke nicht, dass es genügend Hinweise gibt, um Patienten mit erhöhten Transaminase-Werten Steroide zu verschreiben.

Der heutige Wissenstand ist also, dass die Behandlung unterbrochen werden sollte, wenn der Patient erhöhte Leberwerte des Grades 3 aufweist, sofern er asymptomatisch ist, oder erhöhte Leberwerte des Grades 2 zeigt und Symptome vorhanden sind. Sobald die Leberwerte wieder auf Grad 1 sind, kann die Behandlung mit reduzierter Dosis weitergeführt werden.

■ Wo sehen Sie Sotorasib in der Behandlungslandschaft für NSCLC?

Wir warten alle auf die CodeBreak 200 Studie, die Sotorasib mit Docetaxel vergleicht. Ich denke aber, das ist nicht einmal nötig, da Sotorasib schon als Zweitlinientherapie zugelassen ist. Ich sehe Sotorasib im Moment klar als Zweitlinientherapie nach zum Beispiel einer Chemo-Immuntherapie und denke nicht, dass das Medikament in der ersten Linie verwendet werden sollte – dafür braucht es klinische Studien. Vielleicht müsste Sotorasib dann auch mit anderen Medikamenten kombiniert werden. Sotorasib ist für mich zurzeit eine Zweitlinientherapie-Option, die jedem betroffenen Patienten mit KRAS G12C-Mutation angeboten werden sollte.

Literatur:

1. Aktuelle Fachinformation LUMYKRAS® (Sotorasib) auf www.swissmedinfo.ch.
2. Skoulidis F et al. Sotorasib for lung cancers with KRAS p. G12C mutation. New England Journal of Medicine, 2021. 384(25): p. 2371-2381.
3. Dy GK et al. Long-term Outcomes With Sotorasib in Pre-treated KRAS p.G12C Mutated NSCLC: 2-year Analysis of CodeBreak 100 Presented at American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting, April 8-13, 2022; New Orleans. .
4. Spira AI et al. Patient-reported outcomes (PRO) from the phase 2 CodeBreak 100 trial evaluating sotorasib in KRAS p. G12C mutated non-small cell lung cancer (NSCLC). 2021, Wolters Kluwer Health.
5. Horn L et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). J Clin Oncol, 2017. 35(35): p. 3924-3933.

Referenzen können durch Fachpersonen bei medinfo-ch@amgen.com angefordert werden.

Kurzfachinformation LUMYKRAS® Seite 38

IMPRESSUM

Berichterstattung: Dr.sc.nat. Katja Becker, Iaculis

Interview: Sonia Fröhlich de Moura, Iaculis

Redaktion: Thomas Becker

Inhaltlich verantwortet und finanziert von
Amgen Switzerland AG, Rotkreuz

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach