

Pressemitteilung

28.10.2021

ESMO Congress 2021

Die Therapie zielt an EGFR-Mutation anpassen

Beim metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (mNSCLC) gibt es weiterhin einen erheblichen Bedarf für medizinische Fortschritte. Diese können sich durch ein besseres Verständnis der Tumorbiologie ergeben, denn Mutationen sind der Schlüssel für die Therapie. Dies machten Prof. Dr. Joachim Aertz, Rotterdam/Niederlande, Prof. Dr. Nobuyuki Takakura, Suita/Japan, und Prof. Dr. Federico Cappuzzo, Rom/Italien bei einem Symposium^a im Rahmen des diesjährigen ESMO deutlich. Sie diskutierten über die gezielte Therapie beim mNSCLC mit EGFR-Mutation und stellten dabei auch aktuelle Daten einer Post-hoc-Analyse der RELAY Studie¹ vor, in der die Kombinationstherapie des Angiogenesehemmers Ramucirumab (Cyramza[®])^b mit Erlotinib untersucht wurde und die den Nutzen für EGFR-positive mNSCLC Patienten aufzeigt.

Mehr als 50 % der Lungenkarzinome werden erst im metastasierten Stadium entdeckt.² Die Prognose der Patienten ist limitiert, die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei nur 6 %.² Das verdeutlicht nach Prof. Aerts den nach wie vor hohen „unmet medical need“ bei diesem Tumor. Gleichzeitig machte er deutlich, dass es in den vergangenen Jahren bei der molekularen Charakterisierung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms große Fortschritte gab. Das NSCLC macht etwa 80 % der Bronchialkarzinome aus.³

Dabei seien molekulare Veränderungen laut Prof. Aerts von entscheidender Bedeutung für die frühe Karzinogenese und gelten zudem als Treiber des Tumorwachstums. Zugleich seien sie wichtige Targets einer zielgerichteten Therapie des mNSCLC. Der Onkologe führte weiter aus, dass EGFR (epidermal growth factor receptor)-aktivierende Mutationen dabei eine zentrale Rolle spielten. Das zeige sich anhand der recht hohen und anhaltenden Ansprechrate, die durch eine gezielt gegen die EGFR-Mutation gerichtete Therapie erreicht werden könne. Die 5-Jahres-Überlebensrate verbessert sich so auf 15 bis 22 %.^{4,5} Bei mehr als 90 % der Mutationen, die beim mNSCLC eine Rolle spielen, handelt es sich um eine Exon-19-Deletion oder eine Exon-21-Substitution (L858R).^{6,7}

Ihre Ansprechpartner:

Weber Shandwick Frankfurt
Speicherstraße 59
60327 Frankfurt a. M.
Name: Lena Wiegand
Telefon: 069-91304346
eMail: lwiegand@webershandwick.com

Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Straße 2-4
61352 Bad Homburg
www.lilly-pharma.de
Name: Susanne Uthmann
Telefon: 0172 2672 108
eMail: Uthmann_Susanne@lilly.com

Im Fall einer Veröffentlichung freuen wir uns über ein Belegexemplar.

^a Symposium „Personalising and optimising treatment for metastatic NSCLC patients with EGFR and other co-occurring mutations“ beim ESMO Congress 2021

^b Ramucirumab (Cyramza[®]) ist in Kombination mit Erlotinib indiziert zur Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)-Mutationen.⁹

Resistenzbildung – eine medizinische Herausforderung

Prof. Aerts führte weiter aus, dass die Behandlung des EGFR-Mutations-positiven mNSCLC üblicherweise mit einem TKI wie dem Wirkstoff Erlotinib, einem selektiven Inhibitor der Tyrosinkinase-Domäne des EGF-Rezeptors erfolge. Allerdings entwickeln viele Patienten im Verlauf der Erkrankung gegen diesen eine Resistenz.⁷ Hierzu stellte der Experte heraus, dass nicht alle Mutationen gleich reagieren, da Patienten mit einer Exon-21-Mutation weniger sensibel gegenüber einem TKI seien als Patienten mit einer Exon-19-Deletion.

Duale EGFR- und VEGFR-2-Blockade

Das Risiko der Resistenzbildung unter der TKI-Monotherapie ist nach Prof. Takakura eine Rationale für die Kombination der EGFR-Blockade mit einer Blockade des VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor)-2. Erfolgversprechend sei, so stellte er dar, vor allem die Kombination des TKI mit einem Angiogenese-Inhibitor wie Ramucirumab, da die Regulation der Tumorgefäße wesentlich über den VEGF-Signalweg erfolgt.

Bei Ramucirumab handelt es sich um einen monoklonalen IgG1-Antikörper, der sich spezifisch gegen die extrazelluläre Domäne des VEGF (vascular endothelial growth factor)-Rezeptors 2 richtet. Dieser gilt als wichtigster Mediator der Angiogenese. Durch seine Stimulierung werden zudem Faktoren gefördert, die das Tumorwachstum und die Metastasierung begünstigen.⁷ Ramucirumab blockiert dabei anders als andere Angiogenesehemmer komplett den VEGF-Rezeptor 2. Es kommt durch die spezifische Rezeptorblockade zur Senkung der VEGF-A-vermittelten Tumorangiogenese, zur Gefäßnormalisierung und zu einer Hemmung der VEGF-induzierten Immunsuppression.^{8,9}

Signifikant längeres PFS

Eine duale EGFR- und VEGFR-2-Blockade sei laut Prof. Cappuzzo bei Hochrisikopatienten von besonderer Bedeutung. Hierzu gehören Patienten, die neben einer EGFR-Mutation weitere genetische Veränderungen aufweisen. Als Beispiel nannte der Mediziner eine somatische TP53-Aberration, wie sie bei bis zu 64 % der Patienten nachzuweisen ist.¹⁰ Die TP53-Mutation sei, so der Experte, ein ungünstiger Prognosefaktor. Sie ist zudem mit einem deutlich geringeren Ansprechen auf eine TKI-Therapie assoziiert.¹¹

Dass sich die Prognose beim EGFR-Mutations-positiven mNSCLC und gleichzeitiger TP53-Mutation bei Patienten mit einer Exon-19-Deletion und einer Exon-21-Mutation durch eine Kombination von Ramucirumab und Erlotinib verbessern lässt, zeigen die Ergebnisse einer Post-hoc-Analyse der RELAY Studie.¹ An der globalen, multizentrischen, randomisierten und doppelblinden Phase-III-Studie nahmen 449 Patienten mit zuvor unbehandeltem

EGFR-Mutations-positivem mNSCLC teil. Alle Patienten wiesen eine EGFR-Mutation mit Exon-19-Deletion oder Exon-21-Mutation L858R auf. Sie wurden randomisiert mit Ramucirumab (10 mg/kg alle 2 Wochen; n = 224) plus Erlotinib (150 mg/Tag) oder Placebo plus Erlotinib (10 mg/kg alle 2 Wochen; n = 225) bis zum Progress oder einer inakzeptablen Toxizität behandelt.¹

Dabei verbesserte sich unter Ramucirumab plus Erlotinib, so Prof. Cappuzzo, das PFS der Patienten statistisch signifikant und klinisch relevant im Vergleich zu Patienten unter einer alleinigen Therapie mit Erlotinib. Die PFS-Verlängerung war dabei konsistent bei Patientensubgruppen mit einer Exon-19-Deletion oder einer Exon-21-Mutation zu beobachten.¹

PP-RB-DE-1398

¹ Nakagawa K et al., Ann Oncol 2020; 31 (suppl): Abstract 1294 P

² Seer Cancer Register; https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/results_merged/sect_15_lung_bronchus.pdf

³ NCCN Clinical Practice Guidelines for Non-Small Cell Lung Cancer, V.5.2021

⁴ Lin JJ et al., J Thorac Oncol 2016; 11: 556-565

⁵ Okamoto D et al., Lung Cancer 2018; 117: 14-19

⁶ Ladanyi M, Pao W, Mod Pathol 2008; 21: 16-22

⁷ Westover D et al., Ann Oncol 2018; 29 (Suppl 1): 10-19

⁸ Tsukada Y et al., Sci Rep 2021; 11: 745

⁹ Fachinformation Cyramza®, aktueller Stand, www.lilly-pharma.de/cyramza

¹⁰ Skoulidis F et al., Nat Rev Cancer 2019; 19: 495-509

¹¹ Canale M et al., J Clin Med 2020; 9: 1047

Über Lilly

Eli Lilly and Company gehört zu den weltweit führenden Unternehmen im Gesundheitswesen. Gegründet wurde Lilly vor mehr als 140 Jahren von einem Mann, der sich der Entwicklung und Herstellung qualitativ hochwertiger Medikamente für Erkrankungen mit dringendem medizinischem Bedarf verschrieben hatte. Diesem Ziel sind wir bis heute treu geblieben.

Wir bei Lilly wollen das alltägliche Leben der Menschen positiv verändern – durch die Erforschung von Medikamenten, durch ein besseres Verständnis für den Umgang mit Krankheiten und durch Unterstützung von kranken Menschen, deren Familien und Freunden. Unsere Arbeit – angefangen bei der Entdeckung, Entwicklung, Herstellung und dem Vertrieb von Arzneimitteln bis hin zu Patientenprogrammen sowie

ehrenamtlichen Initiativen – spiegelt unsere Tradition wider: Fürsorge und Forschergeist miteinander zu verbinden, um das Leben von Menschen weltweit besser zu machen oder zu vereinfachen.

Wenn Sie mehr über Lilly erfahren wollen, besuchen Sie unsere Website www.lilly-pharma.de.

Über Lilly Onkologie

Seit über 50 Jahren hat sich Lilly der Entwicklung von Krebsmedikamenten verschrieben, die einen Unterschied in der Behandlung machen. Wir unterstützen Menschen mit Krebs sowie all diejenigen, die sich um sie kümmern und sie pflegen. Lilly ist entschlossen, diesen Weg fortzusetzen. Unsere Arbeit soll dazu beitragen, Menschen mit Krebs und ihren Angehörigen mehr Lebensqualität und gemeinsame Lebenszeit zu ermöglichen. Um mehr über Lillys weltweites Engagement für Menschen mit Krebs zu erfahren, besuchen Sie www.LillyOncology.com.