

Lungenkrebs: Durvalumab mit Chemotherapie und Tremelimumab mit längerem Gesamtüberleben assoziiert als Chemotherapie allein

Datum: 10.07.2023

Original Titel:

Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study

Kurz & fundiert

- Phase-III-Studie: Durvalumab plus Chemotherapie mit und ohne Tremelimumab versus Chemotherapie allein als Erstlinienbehandlung bei metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs
- Signifikant längeres progressionsfreies Überleben mit Durvalumab plus Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie allein
- Signifikant längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben mit Durvalumab plus Chemotherapie und Tremelimumab im Vergleich zu Chemotherapie allein

MedWiss - In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Durvalumab plus Chemotherapie mit oder ohne Tremelimumab im Vergleich zu Chemotherapie allein untersucht. Die Behandlungen wurden als Erstlinientherapie bei metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs eingesetzt. Die Studie zeigte ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben mit Durvalumab plus Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie allein. Der Trend zu einem längeren Gesamtüberleben erreichte keine statistische Signifikanz. Durvalumab plus Chemotherapie und Tremelimumab war im Vergleich zu Chemotherapie allein sowohl mit einem längeren progressionsfreien Überleben als auch Gesamtüberleben assoziiert.

Die Expression des PD-L1-Proteins (programmed cell death ligand 1) hilft den Tumorzellen, sich einer Erkennung durch das Immunsystem zu entziehen. Die Proteine hemmen die T-Zellen des Immunsystems, indem sie an deren PD-1-Rezeptoren binden. Durch das Medikament Durvalumab wird die Interaktion zwischen PD-L1-Protein und PD1-Rezeptor blockiert. Dadurch wird die T-Zellaktivierung erhöht und die Immunantwort gegenüber den Tumorzellen verstärkt. Die Hemmung der Immunantwort kann jedoch auch über andere Wege erfolgen, beispielsweise über den CTLA-4-Rezeptor (zytotoxisches T-Lymphozyten-assoziiertes Antigen). Binden die Liganden CD80 und CD86 an diesen Rezeptor, kommt es ebenfalls zu einer Hemmung der T-Zellen. Dem kann das Medikament Tremelimumab entgegenwirken, indem es die Interaktion zwischen Rezeptor und Liganden blockiert.

In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde die Kombination des PD-L1-Inhibitors Durvalumab

und des CTLA-4-inhibitors Tremelimumab untersucht. Hierfür wurde die Behandlung mit Durvalumab plus Chemotherapie mit und ohne Tremelimumab mit Chemotherapie allein (CT) bei metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs verglichen.

Längeres progressionsfreies Überleben mit Durvalumab plus Chemotherapie

Insgesamt wurden 997 Patienten mit mindestens einer Studiendosis behandelt. Davon erhielten 331 T+D+CT, 335 erhielten D+CT und 331 erhielten ausschließlich die Chemotherapie (CT).

Die Behandlung mit Durvalumab und Chemotherapie (D+CT) war im Vergleich zu Chemotherapie allein (CT) mit einem signifikant längeren progressionsfreien Überleben assoziiert. Der Trend zu einem längeren Gesamtüberleben erreichte keine statistische Signifikanz.

- Progressionsfreies Überleben:
 - D+CT: 5,5 Monate
 - CT: 4,8 Monate
 - Hazard Ratio (HR): 0,74; 95 % Konfidenzintervall, KI: 0,62 - 0,89; p = 0,0009

Längeres progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben mit Durvalumab plus Chemotherapie und Tremelimumab

Die Behandlung mit der Kombination aus Durvalumab, Tremelimumab und Chemotherapie (T+D+CT) war im Vergleich zur CT-Gruppe sowohl mit einem längeren progressionsfreien Überleben als auch mit einem längeren Gesamtüberleben assoziiert.

- Progressionsfreies Überleben:
 - T+D+CT: 6,2 Monate
 - CT: 4,8 Monate
 - HR: 0,72; 95 % KI: 0,60 - 0,86; p = 0,0003
- Gesamtüberleben:
 - T+D+CT: 14,0 Monate
 - CT: 11,7 Monate
 - HR: 0,77; 95 % KI: 0,65 - 0,92; p = 0,0030

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse der Grade 3 und 4 waren bei der Behandlung mit D+CT+T numerisch häufiger. Die Zahl der Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse war mit D+CT und D+CT+T ähnlich hoch und mit CT numerisch niedriger.

- Unerwünschte Ereignisse Grad 3 und 4:
 - T+D+CT: 51,8 %
 - D+CT: 44,6 %
 - CT: 44,4 %
- Behandlungsabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse:
 - T+D+CT: 15,5 %
 - D+CT: 14,1 %
 - CT: 9,9 %

Die Autoren schlussfolgerten, dass Tremelimumab zusätzlich zu Durvalumab und Chemotherapie im Vergleich zu Chemotherapie allein eine signifikante Verlängerung von progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben bewirke. Da hierbei im Vergleich zur Kombination von Durvalumab und Chemotherapie keine bedeutsamen zusätzlichen Belastungen auftraten, stelle die Behandlung eine potenzielle neue Erstlinienbehandlung bei metastasiertem, nicht-kleinzelligem Lungenkrebs

dar.

Referenzen:

Johnson ML, Cho BC, Luft A, Alatorre-Alexander J, Geater SL, Laktionov K, Kim SW, Ursol G, Hussein M, Lim FL, Yang CT, Araujo LH, Saito H, Reinmuth N, Shi X, Poole L, Peters S, Garon EB, Mok T; POSEIDON investigators. Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. *J Clin Oncol.* 2023 Feb 20;41(6):1213-1227. doi: 10.1200/JCO.22.00975 . Epub 2022 Nov 3. PMID: 36327426 ; PMCID: PMC9937097.