

# FORTBILDUNG

Entwicklungen und Herausforderungen

## Immuntherapie beim Bronchialkarzinom

Die Immuntherapie ist heute aus der medizinischen Onkologie nicht mehr wegzudenken. Im eigentlichen Sinne versteht man darunter die Verwendung sogenannter Immun-Checkpoint-Inhibitoren für die Behandlung einer wachsenden Zahl von verschiedenen Krebserkrankungen. Für die Behandlung des fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Bronchuskarzinoms sind in der Schweiz inzwischen drei solche Präparate zugelassen. Der Autor fasst die aktuellen Empfehlungen zusammen, diskutiert Herausforderungen und wirft einen Blick in die Zukunft.



Prof. Dr. med. Oliver Gautschi  
Luzern

**+** L'immunothérapie est un élément aujourd'hui indispensable de l'oncologie médicale. Dans le sens propre on en comprend l'utilisation de ce qu'on appelle des inhibiteurs du « checkpoint » immunitaire pour le traitement d'un nombre croissant de cancers différents. En Suisse trois de telles préparations sont approuvées pour le traitement du carcinome bronchique à non petites cellules avancé. L'auteur résume les recommandations actuelles, discute les défis et jette un regard vers l'avenir.

### Hintergrund

Vor mehr als 20 Jahren entdeckten Allison, Bluestone und Thompson an der University of California in Berkeley die inhibitorische Wirkung von CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) auf das Immunsystem. Dies widersprach zwar der damaligen Lehrmeinung, das Team von Allison konnte aber zeigen, dass die Hemmung des CTLA-4-Checkpoints das Immunsystem aktiviert und einen Antitumor-Effekt bewirken kann (1). Allison, der heute am MD Anderson Cancer Center in Texas arbeitet, gilt deshalb als Erfinder der modernen Immuntherapie. Seine Arbeit ermöglichte die klinische Entwicklung von Ipilimumab durch die

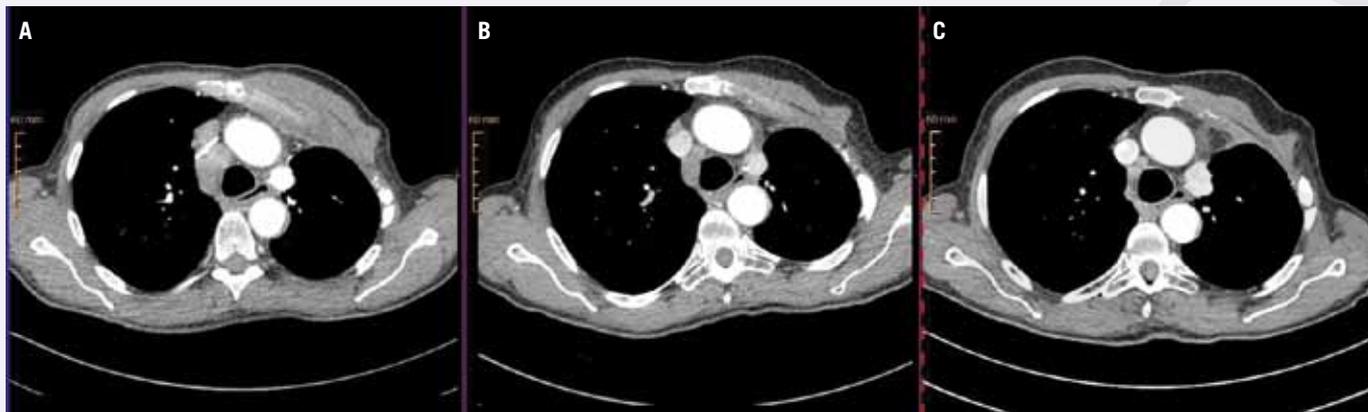
Firma Medarex, welche später von BMS übernommen wurde. Ipilimumab wurde 2011 in der Schweiz als erster Checkpoint-Inhibitor für die Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms zugelassen. In der Behandlung des nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms (NSCLC) werden hingegen Inhibitoren des PD1 (programmed death protein 1) - Checkpoints eingesetzt.

### Aktuelle Diagnostik und Therapie

Umfassende Therapieempfehlungen für das fortgeschrittene NSCLC finden sich an anderer Stelle in dieser Zeitschrift (2). Dieser Artikel fokussiert auf die Immuntherapie und die Schweizer Zulassungssituation. Drei PD1-Checkpoint-Inhibitoren haben eine Swissmedic-Zulassung für die Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC: Nivolumab seit 2015, Pembrolizumab seit 2016 und Atezolizumab seit 2017 (Tabelle 1).

Pembrolizumab ist zugelassen für die Erstlinientherapie bei einer PDL1 (PD1-Ligand)-Expression im Tumor von mindestens 50%. Somit ist eine PDL1-Testung bei allen Patienten mit NSCLC im fortgeschrittenen Stadium sinnvoll, sofern eine Systemtherapie grundsätzlich in Frage kommt. Der Test basiert auf der Immunhistochemie-Methode und wird heute praktisch von jedem Pathologie-Institut in der Schweiz angeboten. Es existieren methodische

**ABB. 1** Fallbeispiel einer anhaltenden Wirksamkeit über das Therapieende hinaus



Legende: Rezidiertes NSCLC mit Befall der Brustwand und des Mediastinums. Thorakale Computertomographie bei Progression unter Chemotherapie (A); Ansprechen nach 6 Monaten Immuntherapie (B); anhaltende Remission 9 Monate nach Absetzen der Immuntherapie auf Wunsch des Patienten (C). Abbildungen: Radiologie Luzerner Kantonsspital (PD Dr. J. Roos).

Varianten, welche bezüglich Kosten, Geschwindigkeit und Zuverlässigkeit ähnlich abschneiden. Alle Tests basieren auf Tumorgeewebe (Histologie). Die Verwendung von Zytologie-Material ist zwar möglich, aber noch nicht voll etabliert. Weil neben der PDL1-Expression häufig auch Gen-Mutationen (EGFR, ALK und andere) getestet werden, ist eine Tumorbiopsie sowieso ratsam. Gegebenenfalls kann auch auf archiviertes Material zurückgegriffen werden. Die Bestimmung der Tumormutationslast (tumor mutation burden, TMB) als prädiktiver Marker für Immuntherapien ist experimentell und noch nicht für die Routine geeignet. Gleiches gilt für die PDL1-Bestimmung mittels Bluttest (liquid biopsy). Knapp ein Drittel aller fortgeschrittenen NSCLC weist eine PDL1-Expression  $\geq 50\%$  auf. Hier gilt Pembrolizumab als Standard in der ersten Therapielinie (bisher in der ersten Therapielinie nicht kassenpflichtig). Ausnahme sind Patienten, bei denen der Tumor eine aktivierende EGFR-Mutation oder ein ALK/ROS1-Rearrangement aufweist, sowie Patienten bei denen eine Immuntherapie medizinisch kontraindiziert ist. Ausschlaggebend für die Erstlinien-Zulassung von Pembrolizumab war die Keynote-024 Studie (3). Sie zeigte einen signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil für

die Pembrolizumab-Monotherapie im Vergleich zur Platinhaltigen Chemotherapie. Pembrolizumab wird alle drei Wochen ambulant als Infusion verabreicht und zwar so lange, wie der Patient das Medikament toleriert und der Tumor anspricht oder zumindest stabil ist. Im Falle einer Tumor-Progression oder Therapie-Intoleranz wird auf eine Platinhaltige Chemotherapie umgestellt. In der dritten Linie gilt Docetaxel als Therapiestandard.

Patienten mit PDL1-Expression unter 50% erhalten primär eine Chemotherapie und erst in der zweiten Therapielinie eine Immuntherapie. Für die Zweitlinien-Indikation existieren in der Schweiz folgende Möglichkeiten: entweder Pembrolizumab bei PDL1-Expression ab 1% oder Nivolumab bzw. Atezolizumab unabhängig von der PDL1-Expression (4–7). Das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil dieser drei Präparate ist vergleichbar. Bei der Wahl spielen andere Kriterien wie Spezialitätenliste, Preis, Infusionsdauer und -intervall eine Rolle. Für den Wechsel von einem Präparat auf ein anderes im Falle einer Progression oder Intoleranz gibt es keine Evidenz. Im Falle einer weiteren Tumorprogression kann Docetaxel erwogen werden, falls es der Allgemeinzustand des Patienten erlaubt. Jedoch befinden sich viele Patienten nach zwei Therapieli-

**TAB. 1** Immuntherapie-Möglichkeiten für NSCLC in der Schweiz

Präparat	Indikationen	Verabreichung	Spezialitätenliste
Pembrolizumab (Keytruda®)	1) Erstlinientherapie bei NSCLC mit PDL1 $\geq 50\%$ 2) Bei zuvor mit Chemotherapie behandeltem NSCLC mit PDL1 $\geq 1\%$	1) 200 mg i.v. über 30 Min alle 3 Wochen 2) 2 mg/kg i.v. über 30 Min alle 3 Wochen	Ja, befristete Limitation bis 30.04.2018 (als Erstlinientherapie nicht kassenpflichtig!)
Nivolumab (Opdivo®)	Bei zuvor mit Chemotherapie behandeltem NSCLC	3 mg/kg i.v. über 60 Min alle 2 Wochen	Ja, befristete Limitation bis 31.03.2018
Atezolizumab (Tecentriq®)	Bei zuvor mit Chemotherapie behandeltem NSCLC	1200 mg i.v. über 60 Min (Erstgabe) resp. 30 Min (weitere Gaben) alle 3 Wochen	Ja, befristete Limitation bis 30.06.2019

Legende: Informationen gemäss Swissmedic und BAG-Spezialitätenliste, Stand Juli 2017. Der Autor haftet nicht für Verabreichungsangaben, diese finden sich unter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)

nien in einem reduzierten Allgemeinzustand, sodass dann eine rein supportive Therapie (best supportive care) respektive eine Palliativbehandlung im Vordergrund steht.

### Entwicklungen und Herausforderungen

Obwohl die PD1-Checkpoint Inhibitoren zu einem wichtigen Pfeiler in der Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC geworden sind, besteht Bedarf nach noch besseren Therapien. Langzeitdaten aus einer Nivolumab Studie zeigten, dass nach 5 Jahren nur noch 16% der Patienten am Leben waren (8). Einer von mehreren Forschungsansätzen ist die Kombination von Chemo- und Immuntherapie. Basierend auf der Phase-II-Studie Keynote-021 wurde Pembrolizumab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed sogar bereits von der US-FDA zugelassen (9). Viele Experten halten diese Zulassung jedoch für verfrüht und warten die Resultate laufender Phase-III-Studien ab. Gleichzeitig laufen Kombinationsstudien mit PD1- plus CTLA4-Inhibitoren und anderen Immunmodulatoren. In der Melanombehandlung erwies sich die PD1/CTLA4-Kombinationstherapie als wirksamer, aber toxischer und teurer als die Monotherapie. Dass sie sich bei NSCLC durchsetzt, wird deshalb bezweifelt (cave: andere Dosierung beim NSCLC als beim Melanom). Vielmehr beruht die Hoffnung auf besser verträglichen CTLA4-Inhibitoren und neuen Checkpoint-Inhibitoren. Interessant ist die Frage, ob die Wirkung einer Immuntherapie mittels Bestrahlung verbessert werden kann. Weitere Studien befassen sich mit Patienten mit resezierbaren NSCLC. Schweizer Patienten steht die Teilnahme an der SAKK16/14-Studie (neoadjuvant) oder der EORTC-PEARLS Studie (adjuvant) offen. Ob sich die Immunthe-

rapie beim kleinzelligen Bronchuskarzinom (SCLC) durchsetzt und in welcher Form, ist noch unklar.

Die breite Anwendung der Immuntherapie nicht nur bei NSCLC, sondern auch bei anderen Tumoren, legt zwei Problembereiche offen: Nebenwirkungen und Kosten. Zwar sind PD1-Inhibitoren im Durchschnitt besser verträglich als Chemotherapien, jedoch können sie verschiedene immunvermittelte Nebenwirkungen auslösen. Am Luzerner Kantonsspital besteht eine Arbeitsgruppe mit Vertretern verschiedener Fachrichtungen (Onkologie, Pneumologie, Dermatologie, Gastroenterologie, Nephrologie, Endokrinologie, Rheumatologie und Neurologie) mit dem Ziel, das Management solcher Nebenwirkungen kontinuierlich zu verbessern. Neben dem Verfassen von Leitlinien werden Fortbildungsveranstaltungen angeboten, die auf grosses Interesse stossen (10). Auch an der Kostendiskussion beteiligen wir uns konstruktiv. Gemeinsam mit der SAKK haben wir Behandlungskosten analysiert und Lösungsansätze vorgeschlagen (11). Eine Reduktion der Dosis oder eine Beschränkung der Behandlungsdauer hätte unter Umständen einen günstigen Effekt auf die Kosten, bei wahrscheinlich ähnlicher Wirksamkeit (Abbildung 1). Diese Ansätze werden nun in der SAKK weiterdiskutiert.

#### Prof. Dr. med. Oliver Gautschi

Medizinische Onkologie, Luzerner Kantonsspital  
6000 Luzern  
oliver.gautschi@luks.ch

**Interessenskonflikt:** Der Autor hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit den genannten Produkten/Firmen. Dieser Artikel entstand ohne Mitbeteiligung oder Unterstützung durch Firmen.

#### Take-Home Message

- ◆ Die PDL1-Immunhistochemie gehört heute beim fortgeschrittenen NSCLC zur Standarddiagnostik
- ◆ Bei PDL1-Expression  $\geq 50\%$  ist die Immuntherapie die Erstlinientherapie der Wahl. Pembrolizumab ist in dieser Situation der einzige zugelassene PD1 checkpoint Inhibitor.
- ◆ Bei PDL1-Expression  $< 50\%$  ist Chemotherapie die Erstlinientherapie der Wahl. Die Immuntherapie kommt erst in der zweiten Linie zur Anwendung: entweder mit Nivolumab, Pembrolizumab oder Atezolizumab.
- ◆ Das rechtzeitige Erkennen und das korrekte Behandeln von Immuntherapie-assoziierten Nebenwirkungen sind wichtig. Zentrumsspitaler bieten entsprechende Expertise und Fortbildungen an.

#### Message à retenir

- ◆ L'immunohistochimie de PDL1 appartient aujourd'hui au diagnostic standard du carcinome bronchique à non petites cellules avancé
- ◆ Dans l'expression de PDL1  $\geq 50\%$  l'immunothérapie est le traitement de première ligne de choix. Pembrolizumab est, dans cette situation, le seul inhibiteur de checkpoint PD1 approuvé.
- ◆ Dans l'expression de PDL1  $< 50\%$  la chimiothérapie est le traitement de première ligne de choix. L'immunothérapie vient à appliquer seulement dans la deuxième ligne: soit par le nivolumab, soit par le pembrolizumab ou l'atezolizumab.
- ◆ L'identification rapide et un traitement approprié des effets secondaires associés à l'immunothérapie sont importants. Les centres hospitaliers offrent une gamme de compétences et de formation.

#### Literatur:

1. Leach et al. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science*. 1996 22;271(5256):1734-6.
2. Schmid S, Früh M. Systemtherapie beim metastasierten Nicht-Kleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC). *Info@Onkologie* 2017;4
3. Reck et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-1833.
4. Garon et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(21):2018-28.
5. Borghaei et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;22;373(17):1627-39.
6. Brahmer et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(2):123-35.
7. Rittmeyer et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255-265.
8. Brahmer et al. Five-year follow-up from the CA209-003 study of nivolumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical characteristics of long-term survivors. *AACR 2017* (abstract CT077)
9. Langer et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol*. 2016;17(11):1497-1508.
10. Gautschi et al. Immunvermittelte Nebenwirkungen von onkologischen Immuntherapien. *Schweiz Med Forum* 2016;16:836-41.
11. Matter-Walstra et al; Swiss Group for Clinical Cancer Research. A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab versus Docetaxel for Advanced Nonsquamous NSCLC Including PD-L1 Testing. *J Thorac Oncol*. 2016;11(11):1846-1855.